

Ana Luísa Nunes Carreiro

Medicamentos biológicos em Portugal

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020



Ana Luísa Nunes Carreiro

Medicamentos biológicos em Portugal

Faculdade Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2020

Ana Luísa Nunes Carreiro

Medicamentos biológicos em Portugal

---

Ana Luísa Nunes Carreiro

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos requisitos  
para obtenção de grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas.

## **Resumo**

Os medicamentos biológicos ou biológicos têm origem em processos biotecnológicos, podendo a sua produção variar de acordo com a molécula em questão, o que faz destes processos mais complexos do que os usados na produção dos medicamentos de síntese. Isto deve-se ao facto de se usarem organismos vivos e substratos complexos que envolvem inúmeras etapas e tecnologias de ponta até à obtenção do produto final.

Os medicamentos biológicos são atualmente uma das maiores fontes de inovação e desenvolvimento da indústria farmacêutica, revolucionando diversas terapias para doenças que até então não tinham tratamento ou que recorriam a terapias convencionais ineficazes. Estes medicamentos permitem diagnosticar, prevenir, tratar e/ou curar doenças e condições médicas complexas, como o tratamento de doenças raras, oncológicas, hematológicas, reumatológicas, entre outras.

A primeira parte deste trabalho de revisão tem como finalidade a contextualização do tema dos medicamentos biológicos e de todos os conceitos relacionados. De seguida, são descritas as etapas cruciais do desenvolvimento dos medicamentos biológicos, desde a sua produção à sua comercialização e dispensa. Por fim, são descritas algumas das classes de medicamentos biológicos aprovados e comercializados em Portugal e as suas respetivas aplicações clínicas, com o objetivo de dar a conhecer um pouco mais destes e as opções existentes no país.

O número de medicamentos biológicos aprovados em Portugal é extenso e muito promissor, encontrando-se em constante atualização. Dentro das classes abordadas, as com maior número de medicamentos aprovados são as dos fatores de crescimento, das hormonas e dos fatores de coagulação. No entanto, muitos outros estão aprovados e comercializados em Portugal pelo Infarmed.

**Palavras-chave:** Medicamento biológico, Medicamento bioequivalente, Citocinas, Fatores de Crescimento, Hormonas, Hemoderivados, Enzimas terapêuticas, *Biobetters*.

**Abstract**

The biological medicines or biologicals originate from biotechnological processes, and their production may vary according to the molecule in question, which makes these processes more complex than those used in the production of synthetic medicines. This is due to the fact that live organisms and complex substrates are used that involve several stages and advanced technologies until obtaining the final product.

These drugs allow to diagnose, prevent, treat and/or cure complex medical conditions and diseases, such as the treatment of oncological, hematological, rheumatological and rare diseases, among others. Biologicals are currently one of the biggest sources of innovation and development in the pharmaceutical industry, revolutionizing several therapies for diseases that until then had no treatment or that resorted to ineffective conventional therapies. These medicines allow diagnosing, preventing, treating and/or curing complex medical conditions, including the treatment of oncological, hematological, rheumatological and rare diseases, among others.

The first part of this review aims to contextualize the theme of the biological medicines and all related concepts. Next, the crucial stages of the development of biological medicines are described, from their production to commercialization and dispensation. Finally, some of the existing classes of biological medicines approved and marketed in Portugal are described, as well as their respective clinical applications, with the objective of making known these and the options existing in the country.

The number of biological medicines approved in Portugal is extensive and very promising, being constantly updated. Within the developed classes, those with the highest number of approved drugs are growth factors, hormones and clotting factors. However, many others are approved and marketed in Portugal by Infarmed.

**Key words:** Biological medicine, Biosimilar medicine, Cytokines, Growth Factors, Hormones, Blood products, Therapeutic enzymes, Biobetters.

## **Agradecimentos**

Após esta longa jornada, de inúmeros obstáculos, amarguras, incertezas e euforias, quero expressar os meus agradecimentos a várias pessoas sem as quais este sonho não se teria concretizado.

Assim sendo, gostaria de primeiro agradecer à minha orientadora, **Professora Doutora Ana Catarina Silva**, pelas suas opiniões, críticas, disponibilidade e colaboração neste trabalho, e a todos os **professores** que me acompanharam durante estes 5 anos.

Quero também agradecer aos meus **amigos** e **futuros colegas farmacêuticos**, que passaram por este mesmo momento da sua vida e estiveram ao meu lado durante esta etapa, pelo companheirismo e apoio em todo este percurso de altos e baixos, e pela paciência em todos os momentos difíceis.

Por último, não poderia deixar de agradecer à minha **família**, aos que nunca duvidaram de mim e das minhas capacidades, aos que me deram apoio económico e carinho ao longo da minha vida académica. Um agradecimento especial aos meus **pais** e à minha **irmã** por todo o exemplo que me deram ao longo da vida, pelos excelentes profissionais de saúde que o são e por todo o apoio, fé e amor incondicional, a eles dedico este trabalho.

A todos o meu sincero **muito obrigado!**

## Índice

Resumo .....	i
Abstract.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Índice de figuras .....	vii
Índice de tabelas .....	viii
Lista de abreviaturas .....	ix
I. Introdução.....	1
II. Medicamentos biológicos.....	4
1. Contextualização histórica.....	4
2. Definição .....	5
3. Medicamentos biossimilares .....	6
4. <i>Biobetters</i> .....	11
5. Medicamentos órfãos.....	13
6. Etapas cruciais do desenvolvimento de medicamentos biológicos .....	14
6.1. Produção .....	14
6.2. Ensaio clínico .....	16
6.3. Aprovação para comercialização.....	18
6.4. Dispensa de medicamentos biológicos .....	19
7. Classes de medicamentos biológicos comercializados em Portugal e respetivas aplicações clínicas .....	19

7.1. Citocinas.....	19
7.1.1. Interferões.....	21
7.1.2. Interleucinas.....	22
7.1.3. Fatores de necrose tumoral.....	24
7.2. Fatores de crescimento.....	25
7.2.1. Fatores de crescimento hematopoiéticos.....	25
7.2.2. Outros fatores de crescimento.....	27
7.3. Hormonas.....	30
7.3.1. Insulina.....	31
7.3.2. Glucagon.....	32
7.3.3. Hormona do crescimento.....	33
7.3.4. Gonadotrofinas.....	34
7.3.5. Outras hormonas recombinantes.....	36
7.4. Hemoderivados.....	37
7.4.1. Fatores de coagulação.....	37
7.4.2. Anticoagulantes.....	39
7.4.3. Agentes trombolíticos.....	40
7.5. Outras enzimas terapêuticas.....	41
III. Conclusão.....	42
IV. Referências.....	44
V Anexos.....	65
Anexo 1.....	65

Anexo 2 .....	67
Anexo 3 .....	70
Anexo 4 .....	71
Anexo 5 .....	73
Anexo 6 .....	75
Anexo 7 .....	77
Anexo 8 .....	79
Anexo 9 .....	80
Anexo 10 .....	83
Anexo 11 .....	84

## **Índice de figuras**

Figura 1: Etapas pelas quais o desenvolvimento dos biossimilares é realizado (adaptado de EMA and European Commission 2019).....	9
Figura 2: Principais diferenças entre medicamentos biológicos, biossimilares e biobetters (adaptado de X'Prochem, 2020).....	12
Figura 3: Etapas de produção de um medicamento biológico (adaptado de Jozala et al, 2016).....	15
Figura 4: Estudo pré-clínico de um medicamento biológico (adaptado de Tibbitts et al. 2010).....	17

**Índice de tabelas**

**Tabela 1:** Diferentes fases dos ensaios clínicos e as suas características (adaptado de Ali and Karakitsos 2019)..... 16

## **Lista de abreviaturas**

**AIM** – Autorização de introdução no mercado;

**CEO** – Diretor executivo do inglês *Chief Executive Officer*;

**CHO** – Célula de ovário de hamster chinês do inglês *chinese hamster ovary cell*;

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico do inglês *deoxyribonucleic acid*;

**EGF** – Fator de crescimento epidérmico do inglês *epidermal growth factor*;

**EMA** – Agência Europeia de Medicamentos do inglês *European Medicines Agency*;

**EUA** – Estados Unidos da América;

**FGF** – Fator de crescimento de fibroblastos do inglês *fibroblast growth factor*;

**FIH** – Primeira dose em humanos do inglês *first-in-human*;

**FSH** – Hormona folículo-estimulante do inglês *follicle-stimulating hormone*;

**G-CSF** – Fator estimulante da colónia de granulócitos do inglês *granulocyte colony-stimulating factor*;

**GF** – Fator de crescimento do inglês *growth factor*;

**GH** – Hormona do crescimento do inglês *growth hormone*;

**GLP-1** – Peptídeo 1 do tipo glucagon do inglês *glucagon-like peptide 1*;

**GLP-2** – Peptídeo 2 do tipo glucagon do inglês *glucagon-like peptide 2*;

**GM-CSF** – Fator estimulante da colónia de macrófagos granulócitos do inglês *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*;

**hCG** – Gonodotropina coriónica humana do inglês *human chorionic gonadotropin*;

**HGF** – Fator de crescimento hematopoiético do inglês *hematopoietic growth factor*;

**IGF** – Fator de crescimento semelhante à insulina do inglês *insulin-like growth factor*;

**IL** – Interleucina do inglês *interleukin*;

**INF** – Interferão do inglês *interferon*;

**KGF** – Fator de crescimento de queratinócitos do inglês *keratinocyte growth factor*;

**LH** – Hormona luteinizante do inglês *luteinizing hormone*;

**MSRM** – Medicamento sujeito a receita médica;

**NGF** – Fator de crescimento nervoso do inglês *nerve growth factor*;

**NGR-humano TNF** – TNF humano acoplado ao péptido cngreg;

**NOAEL** – Nível sem efeitos adversos observáveis do inglês *no observed adverse effect level*;

**PDGF** – Fator de crescimento derivado de plaquetas do inglês *platelet-derived growth factor*;

**PEG** – Polietilenoglicol;

**PIGF** – Fator de crescimento placentário do inglês *placental growth factor*;

**PTH** – Hormona paratiroideia do inglês *parathyroid hormone*;

**RAM** – Reação adversa a medicamentos;

**SNS** – Sistema Nacional de Saúde;

**T<sub>3</sub>** – Triiodotironina do inglês *triiodothyronine*;

**T<sub>4</sub>** – Tiroxina do inglês *thyroxine*;

**TNF** – Fator de necrose tumoral do inglês *tumor necrosis factor*;

**TSH** – Hormona estimulante da tiroide do inglês *thyroid-stimulating hormone*;

**UE** – União Europeia;

**VEGF** – Fator de crescimento vascular endotelial do inglês *vascular endothelial growth factor*;

## **I. Introdução**

Após o final da Segunda Guerra Mundial, foram relatadas muitas descobertas que permitiram a evolução da biotecnologia médica. Sendo que, com a ajuda desta, os avanços da medicina cresceram exponencialmente, designadamente através do surgimento das técnicas da engenharia genética, que permitiriam o desenvolvimento dos medicamentos biológicos (Verma *et al.*, 2011; Zand and Narasu, 2013).

Um medicamento biológico pode ser definido como um medicamento de origem biotecnológica, constituído essencialmente por proteínas recombinantes, obtidas por técnicas de engenharia genética que usam sistemas vivos, como células vegetais, células animais, bactérias e fungos para a sua produção. A técnica mais utilizada é a do ácido desoxirribonucleico (DNA do inglês *deoxyribonucleic acid*) recombinante, que consiste na criação de novas moléculas de DNA, pela junção de moléculas de DNA provenientes de organismos distintos, sendo assim, possível produzir proteínas de interesse terapêutico, o que permite, a evolução de diversos tratamentos existentes para as mais diversas doenças. Os biofarmacêuticos são considerados uma classe de medicamentos em que a substância ativa é idêntica à existente naturalmente no organismo do ser humano e, por vezes, os conceitos de biofarmacêutico e de medicamento biológico convergem, embora um medicamento biológico seja um conceito mais amplo, pois inclui substâncias ativas biológicas produzidas ou extraídas de fontes vivas, como por exemplo, hemoderivados, alergénios, células somáticas, entre muitas outras (Silva and Sousa Lobo, 2019; Infarmed, 2016b; European Commission, 2013; Verma *et al.*, 2011).

O fabrico industrial de medicamentos biológicos varia de acordo com o tipo de molécula que se pretende produzir e é muito elaborado e rigoroso, devido ao uso de organismos vivos e substratos complexos. Os métodos de produção exigem a elaboração prévia de variados processos, tais como o desenvolvimento de células hospedeiras, estabelecimento de bancos de células, culturas celulares, produção de proteínas, purificação, análise, formulação, armazenamento e manuseamento, que são fundamentais para garantir a pureza, a atividade e a segurança do produto biofarmacêutico final (Sahoo *et al.*, 2009).

A variabilidade intrínseca dos medicamentos biológicos é um dos parâmetros mais controlados pelas indústrias e pelas autoridades reguladoras, e deve permanecer dentro de limites aceitáveis e predefinidos. Por isso, desde 1995, são avaliados por

procedimentos centralizados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA do inglês *European Medicines Agency*) e no caso de um parecer positivo, adotado pelo Comité Científico, estão sujeitos a um processo de decisão formal para comercialização pela Comissão Europeia (European Commission, 2013).

Os biológicos são uma classe diversa e heterogénea de produtos, como por exemplo citocinas (interferões, interleucinas, factores de necrose tumoral), factores de crescimento hematopoiéticos, hormonas (insulina, eritropoietina, glucagon, gonodotrofinas, hormona de crescimento), hemoderivados (factores de coagulação, anticoagulantes, agentes trombolíticos), enzimas, medicamentos imunológicos variados (soros, vacinas recombinantes), anticorpos monoclonais, entre outros (Barata, 2017; Silva *et al.*, 2019; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Desde a sua descoberta, muitos doentes têm beneficiado dos medicamentos biológicos aprovados, devido à vasta extensão das suas aplicações clínicas. Estes medicamentos auxiliam o tratamento ou a prevenção de numerosas doenças graves e raras, incluindo cancro, esclerose múltipla, diabetes, artrite reumatoide, doenças autoimunes, entre outras (European Commission, 2013).

Na primeira parte deste trabalho de revisão bibliográfica é feita uma contextualização do tema e dos conceitos base mais importantes, de modo a facilitar a compreensão dos capítulos seguintes. Na segunda parte são desenvolvidas as etapas cruciais do desenvolvimento dos medicamentos biológicos, desde a sua produção à autorização de introdução no mercado e respetiva dispensa. Por fim, numa terceira parte, são descritas algumas classes de medicamentos biológicos existentes em Portugal, com o objetivo de dar a conhecer um pouco mais destes e as opções existentes no país.

Efetou-se como metodologia, uma pesquisa bibliográfica baseada em artigos científicos, livros e outros trabalhos publicados, num intervalo temporal entre 2009 e 2020, usando as palavras-chave “biological product”, “biotechnology”, “recombinant DNA technology”, “pharmacovigilance”, “cytokines”, “growth factors”, “hematopoietic growth factors”, “interferons”, “interleukins”, “tumor necrosis factors”, etc.

Os principais motores de busca utilizados foram a Pubmed, o Science Direct, a Springer, o Infomed e também algumas das principais entidades reguladoras do medicamento, nacionais e internacionais, tais como o Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento

e Produtos de Saúde, I. P.) e a EMA. Estas bases de dados foram escolhidas por reunirem boas condições de pesquisa e possuírem publicações científicas recentes e credíveis. Na sua seleção, foram usados critérios como o interesse e importância para o tema do trabalho, limitando o idioma da pesquisa, usando apenas conteúdos em português e inglês.

## **II. Medicamentos biológicos**

### **1. Contextualização histórica**

O uso de substâncias biológicas na terapêutica em certas doenças já existia antes de haver qualquer medicamento biológico aprovado. Por volta do ano de 1920, os doentes com Diabetes Mellitus tipo 1 eram tratados com insulina de origem animal, sendo o tecido pancreático suíno e bovino a principal fonte da hormona durante vários anos. Contudo para a obtenção desta era necessário um numeroso sacrifício de animais por doente, tornando esta terapêutica pouco rentável e acessível. Por outro lado, nos doentes tratados com insulina bovina ou suína verificava-se ainda a ocorrência de reações imunológicas, devido à diferença entre a insulina humana e animal. Verificou-se que o organismo dos doentes acabava por produzir anticorpos contra a hormona animal, neutralizando-a. Esta, além de deixar de exercer a sua ação, levava ao desencadeamento de efeitos adversos, como respostas inflamatórias no local da administração (Baeshen *et al.*, 2014; Smales and Masterton, 2011; Zieliński *et al.*, 2019).

Mais tarde, foi também usada a insulina humana semissintética obtida pela modificação da insulina animal, que tinha como objetivo minimizar as desvantagens imunológicas observadas com a última. Ainda assim, a biotecnologia assumiu a necessidade que havia em inovar, de modo a suprir as necessidades existentes de insulina. Com os diversos desenvolvimentos que ocorriam nesta área e com a inovação das técnicas de DNA recombinante foi produzida a insulina humana recombinante, através do uso de organismos vivos, como a *Escherichia coli* e a *Saccharomyces cerevisiae*. Deste modo, foi possível realizar uma biossíntese de insulina humana em larga escala, possibilitando a resposta às necessidades desta hormona, de um modo mais acessível e eficaz (Baeshen *et al.*, 2014; Smales and Masterton, 2011; Zieliński *et al.*, 2019).

A pureza e a qualidade da insulina humana recombinante demonstraram ser superiores à da insulina animal e semissintética, resultando numa mudança segura e eficaz da terapia, fazendo desta um sucesso terapêutico. Assim, em 1982, foi aprovado e comercializado o primeiro medicamento biológico, o Humulin<sup>®</sup>, contendo insulina humana recombinante (Smales and Masterton, 2011; Zand and Narasu, 2013; Zieliński *et al.*, 2019).

Além da insulina, outras hormonas e proteínas eram extraídas do ser humano antes das inovações biotecnológicas. A hormona do crescimento era obtida a partir de cérebros de cadáveres humanos, técnica que originava diversas limitações, como a própria segurança da substância biológica e a escassa acessibilidade, e algumas das gonadotrofinas eram obtidas a partir de urina de mulheres pós-menopausa e ainda existem na terapêutica (Silva *et al.*, 2019).

Desde então passou-se a usar técnicas biotecnológicas para produzir medicamentos usados no tratamento de diversas doenças, fazendo com que atualmente existam mais de 150 medicamentos biológicos produzidos, aprovados e comercializados em todo o mundo (Zand and Narasu, 2013).

## **2. Definição**

Um medicamento biológico define-se como aquele cuja substância ativa é uma substância ou conjunto de substâncias biológicas, que requer obrigatoriamente o uso de um sistema vivo, como células vegetais, células animais ou microrganismos, como parte fundamental do seu processo de produção e que apresenta o objetivo de diagnosticar, prevenir, tratar e/ou curar certas doenças e seus sintomas em seres humanos, exercendo ações farmacológicas, imunológicas e/ou metabólicas no organismo. Deste modo, um medicamento biológico tem origem biotecnológica, envolvendo a utilização de tecnologias de ponta como a técnica do DNA recombinante, o processo de hibridização, entre outras (Esparteiro, 2016; European Commission, 2013; FDA, 2019; Infarmed, 2016b; Verma *et al.*, 2011).

Geralmente, os medicamentos biológicos são difíceis de caracterizar devido aos condicionantes biológicos resultantes das suas características moleculares e da utilização de organismos vivos na sua produção. No entanto, são medicamentos altamente regulamentados em relação à qualidade, segurança e eficácia, através da combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, em conjunto com o processo de produção e respetivo controlo (Esparteiro, 2016; FDA, 2019; Infarmed, 2016b).

Como todos os medicamentos, os medicamentos biológicos interagem com o organismo para produzir um efeito terapêutico, mas com mecanismos de ação muito diversificados que variam em função do tipo de biológico e das indicações terapêuticas. Possuem

patentes e direitos reservados de modo a serem únicos e inovadores, sendo que após autorização e com base na documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos, são designados de medicamentos biológicos de referência (Esparteiro, 2016; European Commission, 2013).

Os medicamentos biológicos são atualmente uma das maiores fontes de inovação e desenvolvimento da indústria farmacêutica, revolucionando diversas terapias para doenças que até então não tinham como ser tratadas ou que recorriam a terapias convencionais. Grande parte destes estão direcionados para o tratamento de doenças crónicas, como por exemplo diabetes, hepatite B e C, artrite reumatoide e cancro, e para doenças patológicas agudas, como o enfarte do miocárdio e tromboembolismo. Desde a sua descoberta, muitos doentes têm beneficiado, pois os medicamentos biológicos podem ser produzidos especificamente para o alvo terapêutico pretendido, levando a um maior sucesso da terapêutica (European Commission, 2013; INTERFARMA, 2012).

Os medicamentos biológicos constituem uma classe diversa e heterogénea de produtos, constituídos por moléculas grandes e complexas, como por exemplo as citocinas (interferões, interleucinas, factores de necrose tumoral), factores de crescimento hematopoiéticos, hormonas (insulina, eritropoietina, glucagon, gonodatrofinas, hormona de crescimento), hemoderivados (factores de coagulação, anticoagulantes, agentes trombolíticos), enzimas, medicamentos imunológicos variados (soros, vacinas recombinantes), anticorpos monoclonais, entre outros. Entre as classes referidas, os anticorpos monoclonais são os mais amplamente utilizados e estudados (Barata, 2017; Silva *et al.*, 2019; Silva and Sousa Lobo, 2019).

### **3. Medicamentos biossimilares**

Como referido, os primeiros medicamentos biológicos foram aprovados na década de 1980, o que significa que os direitos de exclusividade, como patentes e proteção de dados, têm vindo a caducar desde o início dos anos 2000. Devido ao fim destes direitos, houve a oportunidade de se desenvolverem “cópias” dos medicamentos biológicos de referência com as mesmas características e fins terapêuticos, passando a ser designados como medicamentos biossimilares ou simplesmente biossimilares. Este conceito foi introduzido na legislação europeia em 2005, tendo sido aprovado e comercializado em 2006 o

primeiro medicamento biossimilar na União Europeia (UE) (European Commission, 2013; EMA and European Commission, 2019; Infarmed, 2016b).

Um medicamento biossimilar define-se como um medicamento altamente similar ao medicamento biológico de referência (aquele que se quer “copiar”), e que não apresenta diferenças clínicas significativas deste. É geralmente produzido por um novo fabricante, responsável por demonstrar a semelhança farmacocinética e farmacodinâmica entre os dois, em todos os aspetos essenciais. Quando algum medicamento biossimilar é aprovado, destina-se a todas ou apenas a algumas das aplicações clínicas e terapêuticas do medicamento biológico de referência e devem ser apresentados na mesma dose e via de administração (EMA and European Commission, 2019; FDA, 2019; Infarmed, 2016b).

Nos últimos anos, muitos biossimilares foram aprovados na UE, isto demonstra que existe segurança e eficácia, em todas as indicações terapêuticas aprovadas, como os demais medicamentos biológicos de referência. Estes são sempre aprovados em conformidade com os mesmos padrões de qualidade, segurança e eficácia, aplicáveis a todos os medicamentos biológicos aprovados na UE (EMA and European Commission, 2019).

A maioria dos biossimilares possui proteínas como substâncias ativas. Deste modo, tanto o medicamento biossimilar como o de referência têm de possuir a mesma proteína, com a mesma sequência de aminoácidos, e a mesma estrutura tridimensional, pois estes serão os fatores fundamentais na atividade biológica que deverá ser idêntica em ambos os medicamentos, não esquecendo que devem ter a mesma dose e via de administração (EMA and European Commission, 2019).

Ao desenvolver um medicamento biossimilar, o fabricante tem que demonstrar a similaridade do seu produto com o respetivo de referência, analisando e caracterizando extensivamente a estrutura e a função de ambos. Assim sendo, são usadas tecnologias específicas para comparar as características dos dois produtos, como por exemplo, a pureza, a identidade química e a bioatividade. Os resultados obtidos desta comparação serão os utilizados para sustentar a biossimilaridade. Após demonstração desta, o biossimilar pode basear-se em toda a experiência adquirida do medicamento biológico de referência, de modo a evitar uma repetição redundante de ensaios clínicos já existentes. As pequenas diferenças que possam haver entre ambos os medicamentos, desde que em componentes clinicamente inativos, são aceitáveis e são cuidadosamente avaliadas, para

garantir que o biossimilar segue os altos padrões de qualidade para a aprovação por parte das entidades reguladoras competentes. De facto, são esperadas pequenas variações dentro do mesmo produto, durante o processo de fabrico de medicamentos biológicos, independentemente de ser um biossimilar ou um biológico de referência, devido ao facto de serem produzidos em organismos vivos. Estas diferenças, entre lotes e dentro do mesmo lote e produto, são minuciosamente controladas e monitorizadas, de modo a garantir qualidade, segurança e eficácia do medicamento final (EMA and European Commission, 2019; European Commission, 2013; FDA, 2019; BIO, 2019).

O desenvolvimento dos biossimilares é realizado por via da comparação e por etapas, tal como pode ser observado na Figura 1. A primeira etapa consiste nos estudos de comparabilidade da qualidade, onde são comparadas essencialmente as características físico-químicas e biológicas dos medicamentos. Para o efeito são realizados estudos *in vitro* que comparam a estrutura molecular das proteínas, assim como a sua função biológica, através de métodos analíticos detalhados e sensíveis capazes de identificar e caracterizar as pequenas diferenças, entre o medicamento biológico de referência e o biossimilar, relevantes na clínica. Estes estudos são mais perceptíveis e rigorosos na deteção das diferenças, do que os ensaios clínicos onde se verifica, com frequência, a presença de variabilidade entre os voluntários humanos que participam nos ensaios. No entanto, as diferenças clínicas que possam interferir com a segurança, eficácia ou imunogenicidade requerem uma análise mais detalhada que é realizada nas etapas seguintes (EMA and European Commission, 2019; European Commission, 2013).

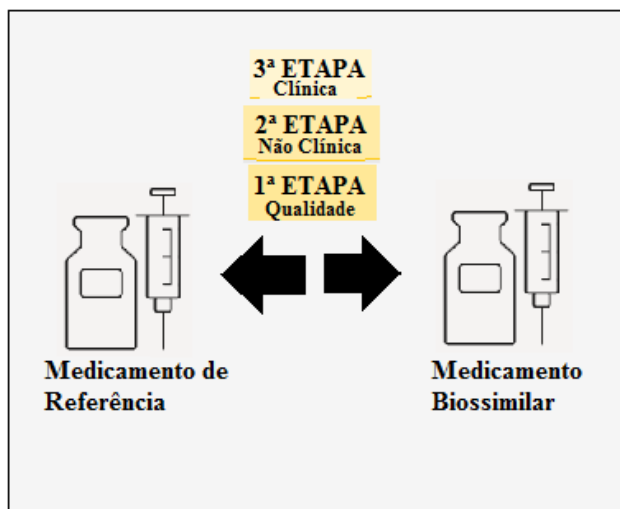


Figura 1: Etapas pelas quais o desenvolvimento dos biossimilares é realizado (adaptado de EMA and European Commission 2019).

Na segunda etapa é feita a comparabilidade não-clínica, na qual se encontram os estudos não-clínicos comparativos de ambos os medicamentos. Nesta etapa incluem-se os estudos da farmacodinâmica *in vitro*, sobre a ligação, ativação ou inibição dos recetores fisiológicos, assim como os efeitos fisiológicos diretos nas células. Os estudos farmacodinâmicos *in vivo*, com modelos animais, também se incluem, mas só são realizados se não existir um modelo *in vitro* adequado. Os estudos toxicológicos *in vivo* também são realizados apenas em determinados casos e segundo algumas exceções, como por exemplo, quando um biossimilar é produzido num diferente tipo de célula ou organismo, ou quando a formulação possui constituintes que não foram utilizados anteriormente (EMA and European Commission, 2019; European Commission, 2013).

Por fim, a terceira etapa baseia-se na comparabilidade clínica, ou seja, nos estudos clínicos comparativos. Estes estudos são realizados em seres humanos mas não têm o objetivo de comprovar a eficácia e segurança nos doentes, pois estas demonstrações já foram realizadas para o medicamento biológico de referência, evitando-se assim a sua repetição. Neste caso, estes estudos são realizados de forma a confirmar a biossimilaridade, testar a imunogenicidade e averiguar questões que tenham ficado por responder ou comprovar em estudos analíticos e funcionais anteriores (EMA and European Commission, 2019; European Commission, 2013).

A segunda e a terceira etapa são as que proporcionam a confiança em qualquer diferença observada ao nível da qualidade, não afetando a segurança nem a eficácia do

medicamento biossimilar relativamente ao seu medicamento biológico de referência (European Commission, 2013).

A segurança dos biossimilares é monitorizada através da farmacovigilância, tal como em qualquer outro medicamento, e apesar das suas diferentes vias de desenvolvimento, não requer qualquer requisito de segurança específico, visto que nos últimos anos, o sistema da UE responsável pela monitorização não reconheceu quaisquer diferenças relativamente à natureza, gravidade ou frequência dos efeitos adversos, entre biossimilares e respetivos medicamentos biológicos de referência, não havendo assim a necessidade para monitorização especial. Entre os vários biossimilares já aprovados, nenhum foi retirado ou suspenso, até à data, devido a causas de segurança ou eficácia (EMA and European Commission, 2019).

A autorização de introdução no mercado (AIM) dos biossimilares é obtida através de uma avaliação regulamentar individual, onde o solicitante do AIM demonstra todos os resultados dos estudos que comprovem a biossimilaridade entre o seu produto e respetivo medicamento biológico de referência, seguindo os métodos descritos nas “orientações científicas sobre medicamentos biossimilares” do Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA (European Commission, 2013).

Relativamente à intercambialidade dos medicamentos biológicos de referência pelos biossimilares ou de um biossimilar por outro biossimilar, ou seja, a capacidade de se trocar ou substituir um medicamento por outro, com o intuito de alcançar o mesmo efeito clínico, não é da responsabilidade da EMA. A realização de prescrição e aconselhamento é da competência dos Estados-Membros da EU e, como em qualquer outro medicamento, os profissionais de saúde têm a obrigação de eleger o melhor medicamento, tendo em conta a história clínica do doente (EMA and European Commission, 2019).

Os biossimilares não são nem podem ser considerados genéricos dos medicamentos biológicos, porque nesta classe de medicamentos está sempre implícita a variabilidade natural e uma produção industrial complexa, que faz com que não exista uma reprodução exata nem homogénea de produtos. Consequentemente, estes necessitam de mais estudos para aprovação do que os medicamentos genéricos, que são produzidos por síntese química e cuja aprovação e desenvolvimento se baseia na demonstração de

bioequivalência entre as moléculas químicas respetivas (EMA and European Commission, 2019).

Atualmente, os biossimilares constituem uma parte importante das terapias biológicas de sucesso disponíveis na UE, onde existe garantia na segurança dos doentes. A concorrência que estes adquiriram pode disponibilizar vantagens aos sistemas de saúde, tanto ao nível económico como ao nível de acessibilidade, uma vez que estes facilitam o acesso dos doentes aos medicamentos biológicos. Além disso, deram acesso aos profissionais de saúde, enquanto principais prestadores de cuidados dos doentes, a informação sobre estes medicamentos, nomeadamente sobre quais os princípios científicos que sustentam o seu desenvolvimento clínico, a sua aprovação e monitorização, de modo a adquirirem uma experiência maior com a sua utilização (EMA, 2019; EMA and European Commission, 2019).

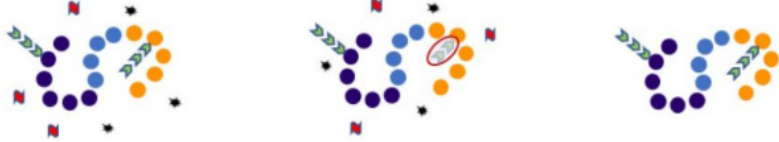
#### **4. *Biobetters***

Os *biobetters* ou biosuperiores são medicamentos biológicos que têm vindo a destacar-se como concorrentes no mercado dos biossimilares. Este conceito foi estabelecido pelo Sr. GV Prasad, diretor executivo (CEO do inglês *Chief Executive Officer*) dos Laboratórios Dr. Reddy's, durante uma conferência de investidores da área, em 2007, na Índia, sendo desde então um termo muito utilizado na área da biotecnologia industrial farmacêutica (Anour, 2014; Esparteiro, 2016; GaBI.Online, 2011; Healthcare.curated, 2017).

Um *biobetter* contém a mesma substância ativa que o medicamento biológico de referência, mas apresenta algumas diferenças ao nível molecular, como por exemplo, diferentes aminoácidos, ou ao nível químico, como por exemplo, através de peguilações (adição de uma molécula de polietilenoglicol), de modo a obter uma melhoria em relação ao medicamento biológico de referência. Estas modificações têm como objetivo melhorar a biodisponibilidade e reduzir a imunogenicidade, toxicidade e efeitos adversos que possam existir com o medicamento biológico de referência. Ou seja, enquanto um biossimilar visa a estabelecer a maior semelhança possível, um *biobetter* pretende ser superior em um ou vários aspetos, tanto ao nível farmacocinético como farmacodinâmico (Anour, 2014; Esparteiro, 2016; GaBI.Online, 2011; Healthcare.curated, 2017; Sassi *et al.*, 2015).

Não existe um seguimento regulatório específico para os *biobetters*, nem um método de comparação para o seu desenvolvimento, pelo que seguem a mesma via do medicamento biológico de referência. São então retratados como um medicamento biológico com uma nova substância ativa, apesar de algumas das suas etapas de produção estarem facilitadas, particularmente no conhecimento do alvo terapêutico, reduzindo assim as despesas nas etapas de investigação e desenvolvimento. Deste modo, o seu processo de aprovação será completo ou novo, visto que a empresa pretende obter um produto superior e não semelhante ao existente, de modo a não substituir simplesmente o produto original, mas trazer um novo recurso aprimorado para determinado tratamento. Apesar do menor custo no desenvolvimento nas etapas iniciais da produção, que se reflete no seu preço final, os *biobetters* não têm um preço consensual e podem ter custos mais elevados que os dos biossimilares. Na Figura 2 contempla algumas das diferenças entre os medicamentos biológicos, biossimilares e *biobetters* (GaBI.Online, 2011; Anour, 2014; Esparteiro, 2016; Healthcare.curated, 2017; X'PROCHEM, 2020).

**Medicamento biológico    Medicamento biossimilar    Medicamento *biobetter***



Referência	Bioequivalência	Molécula melhorada
15 anos de desenvolvimento	8-10 anos de desenvolvimento	10 anos de desenvolvimento
Patenteável	Não patenteável	Patenteável
Preço de referência	Preço reduzido	Preço <i>premium</i>

Figura 2: Principais diferenças entre medicamentos biológicos, biossimilares e *biobetters* (adaptado de X'Prochem, 2020)

Como não utilizam o processo de desenvolvimento dos biossimilares, mas sim o de um “novo medicamento biológico”, os *biobetters* podem beneficiar de exclusividade de mercado e obter uma proteção de patente completa, mesmo que não tenham diferenças acentuadas relativamente ao medicamento biológico de referência. Este direito à exclusividade ou à patente é considerado uma estratégia que é utilizada pelas indústrias dos medicamentos biológicos de referência, como uma defesa ao desenvolvimento de biossimilares pela concorrência, que passa por criarem um *biobetter* antes da patente

expirar, optando, por exemplo, por uma alteração da via de administração. É o caso da formulação subcutânea de trastuzumabe da Roche, que obteve autorização de comercialização em 2013, antes da patente do Herceptin® (trastuzumabe intravenoso), comercializado pela mesma empresa, expirar em 2014 (GaBI.Online, 2011; Anour, 2014; Esparteiro, 2016; Healthcare.curated, 2017).

Os *biobetters* têm uma prevalência superior nos Estados Unidos da América (EUA), comparativamente à Ásia e à UE, pois nestas são os biossimilares que predominam. Isto deve-se ao facto de que, num mercado extremamente regulamentado como o da UE, os biossimilares atenderam à procura por medicamentos biológicos a preços mais acessíveis, o que não acontece com os *biobetters*, devido ao seu custo mais elevado, não sendo a linha de lucro uma prioridade dos fabricantes para com a Europa. No entanto, novas regulamentações serão necessárias para manter os biossimilares competitivos em relação aos *biobetters* (Anour, 2014; Healthcare.curated, 2017).

## **5. Medicamentos órfãos**

Os medicamentos órfãos são definidos como aqueles que se destinam a prevenir, diagnosticar e/ou tratar doenças graves/raras ou que estabelecem um risco para a vida do ser humano. O termo “órfão” deve-se ao facto de que, num contexto habitual de mercado, a indústria farmacêutica não apresenta interesse no desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos para um número limitado de doentes afetados por estas doenças, visto que o investimento não é recuperável. Além disso, estes medicamentos órfãos têm origem biológica, o que aumenta os seus custos de produção (Orphanet, 2010; EURODIS, 2020).

Deste modo, as entidades responsáveis desenvolveram incentivos para que as indústrias farmacêuticas sejam motivadas a investigar e desenvolver o setor dos medicamentos órfãos, pois os doentes portadores de doenças raras, em geral, não têm capacidade nem tempo para que o progresso científico seja realizado, além de que, como quaisquer outros doentes, têm o direito aos tratamentos e aos medicamentos (Orphanet, 2010; EURODIS, 2020).

## **6. Etapas cruciais do desenvolvimento de medicamentos biológicos**

### **6.1. Produção**

O processo de produção de medicamentos biológicos varia de acordo com a molécula em questão e é mais elaborado que o dos medicamentos de síntese, devido ao uso de organismos vivos e substratos complexos. Este processo envolve inúmeras etapas cruciais para garantir a eficácia e segurança do medicamento final, tais como a preparação de células hospedeiras, criação de bancos de células, cultura de células, produção de proteínas, purificação, análise e formulação (Sahoo *et al.*, 2009).

A produção de medicamentos biológicos pode ser dividida essencialmente em 2 etapas, *upstream* (ascendente) e *downstream* (descendente), como demonstra a figura 2. A primeira etapa consiste na biossíntese do produto, ou seja, é onde ocorre o crescimento celular necessário para produzir o substrato biológico, e compreende diversos procedimentos, tais como a seleção da linha celular, meio de cultura, padrões de crescimento e otimização do processo, de modo a obter as condições ideais de produção. Assim sendo, numa primeira instância é identificada e selecionada a sequência de DNA de interesse, que será responsável pela codificação da proteína que se pretende produzir, de seguida é inserida num vetor de expressão, como por exemplo, um plasmídeo, criando uma sequência funcional de DNA, o DNA recombinante (International Alliance of Patient's Organizations, 2013; Jozala *et al.*, 2016; EuropaBio, 2020).

A sequência de DNA recombinante obtida é posteriormente introduzida nas várias linhas celulares, de modo a que estas produzam as proteínas pretendidas. Nesta etapa, cada produtor possui o seu banco de células, capaz de produzir uma linha celular única, isto faz com que o seu método de produção seja próprio, único e irreproduzível por outro fabricante (International Alliance of Patient's Organizations, 2013; EuropaBio, 2020).

Posteriormente, a linhagem de células mais efetiva é selecionada e cultivada em fermentadores ou biorreatores apropriados, onde decorre o processo de fermentação, que permite a produção do produto biofarmacêutico, ou seja, da proteína terapêutica, finalizando-se a etapa *upstream* (ascendente). Nesta parte do processo é importante que as condições do uso de biorreatores de larga escala sejam controladas, desde o tipo de

processo, ao controlo do pH, temperatura, nutrientes, etc (International Alliance of Patient's Organizations, 2013; Jozala *et al.*, 2016; EuropaBio, 2020).

Após produzida a proteína de interesse, dá-se o início da etapa *downstream* (descendente), onde as células são retiradas do biorreator e separadas as proteínas dos restantes componentes do meio, através de processos de filtração e centrifugação, para que sejam purificadas, estabilizadas e processadas, de modo a obter o medicamento biológico final (International.Alliance.of.Patient's.Organizations, 2013; EuropaBio, 2020).

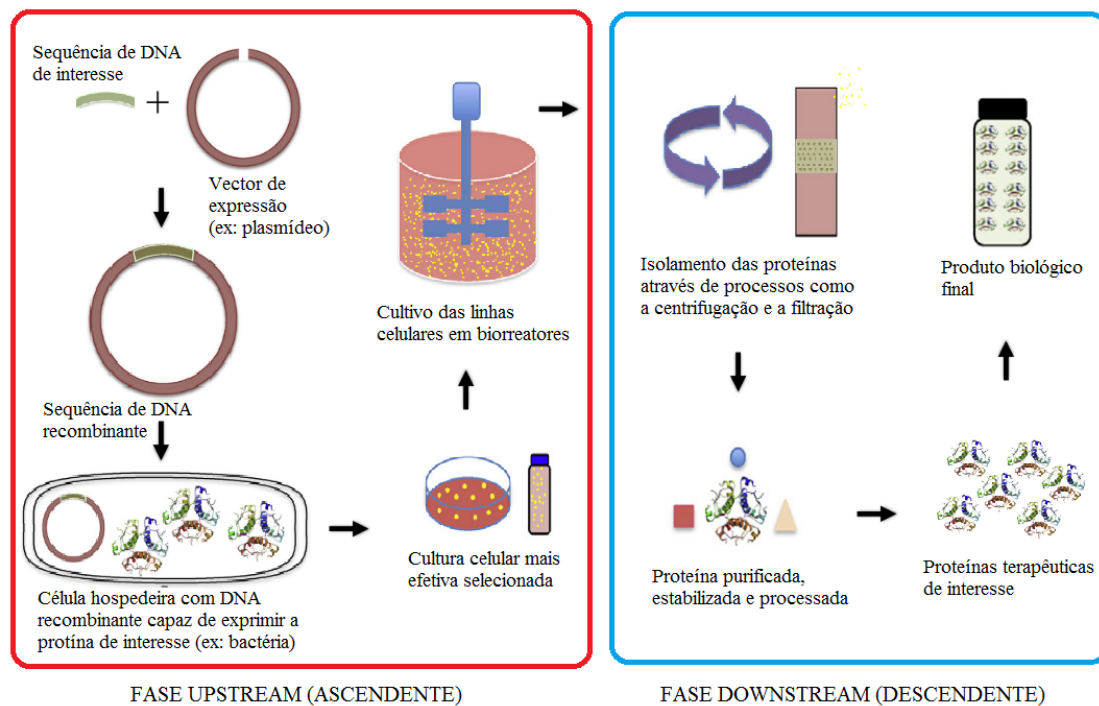


Figura 3: Etapas de produção de um medicamento biológico (adaptado de Jozala *et al.*, 2016).

Cada etapa do processo de produção de um produto biofarmacêutico exige uma enorme investigação e pesquisa, desde o gene a ser expresso, linha celular, processos de purificação, controlo da qualidade, à formulação do medicamento final. Qualquer alteração em alguma destas etapas pode ter efeitos significativos na atividade biológica e no perfil de segurança do medicamento final. Além disso, é muito difícil garantir uma consistência entre os diferentes ciclos de produção, o que leva à existência de pequenas diferenças entre lotes. Estas variantes podem ser aparentemente indetetáveis na estrutura proteica complexa, mas podem desencadear reações imunitárias indesejáveis nos doentes. Assim sendo, produção de medicamentos biológicos exige um alto nível tecnológico e o processo deve ser controlado e monitorizado cuidadosamente (European Commission,

2013; International Alliance of Patient's Organizations, 2013; Jozala *et al.*, 2016; EuropaBio, 2020).

## 6.2. Ensaios clínicos

Os ensaios clínicos são realizados em voluntários humanos de forma a verificar a eficácia e a segurança do medicamento sob investigação, tendo a capacidade de determinar os efeitos benéficos e prejudiciais da intervenção em causa, medindo os efeitos fisiológicos e os resultados em saúde (Cavagnaro, 2015; Harlan, 2017; Ali and Karakitsos, 2019).

Os ensaios clínicos podem ser divididos em quatro fases: fase I ou primeira dose em humanos (FIH do inglês *first-in-human*), fase II, fase III e fase IV ou farmacovigilância. Na Tabela 1 estão representadas as diferentes fases dos ensaios clínicos, os seus objetivos e o respetivo número aproximado de voluntários participantes (Ali and Karakitsos, 2019).

**Tabela 1:** Diferentes fases dos ensaios clínicos e as suas características (adaptado de Ali and Karakitsos 2019).

Fase	Objetivo	Número de voluntários
I	Segurança	20-100
II	Eficácia e segurança	50-300
III	Confirmação da eficácia e segurança	100-1000
IV	Vigilância pós-comercialização (farmacovigilância), efetividade do fármaco, impacto na qualidade de vida e efeitos adversos	≥ 1000

Os medicamentos biológicos têm elevada seletividade e afinidade para o alvo pretendido, no entanto, não são conhecidas todos os seus mecanismos celulares de ação, nem existe concordância fisiológica e patológica total entre as espécies animais em estudo e a humana. Deste modo, e como em qualquer medicamento, existe a probabilidade de ocorrerem efeitos não desejáveis nos humanos. Assim, para verificar que existe segurança

para avançar para a fase I dos ensaios clínicos, são realizados estudos pré-clínicos (Tibbitts *et al.*, 2010).

Nos estudos pré-clínicos é recolhida informação importante, onde é efetuada a compreensão intensiva da molécula, do seu alvo e do seu comportamento típico e espetável em diferentes tipos de sistemas. São realizados estudos em sistemas de teste *in vitro* ou *ex vivo* e em modelos animais *in vivo*, onde os resultados vão ser determinantes para o parecer de continuar com o ensaio ou não e para a determinação do nível de risco aceitável para uma nova terapêutica em humanos (Tibbitts *et al.*, 2010).

Após recolhidos os dados pré-clínicos é selecionada uma dose, segundo um ponto relevante, como por exemplo, o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL do inglês *no observed adverse effect level*), e de seguida é feita a extrapolação da dose inicial segura e aplicado um fator de segurança, tendo em conta o potencial dos efeitos adversos da população voluntária no estudo, obtendo assim a dose FIH a usar nos ensaios clínicos de fase I. Na figura 4 está descrito o processo dos estudos pré-clínicos até à obtenção da dose FIH de um ensaio clínico (Tibbitts *et al.*, 2010).

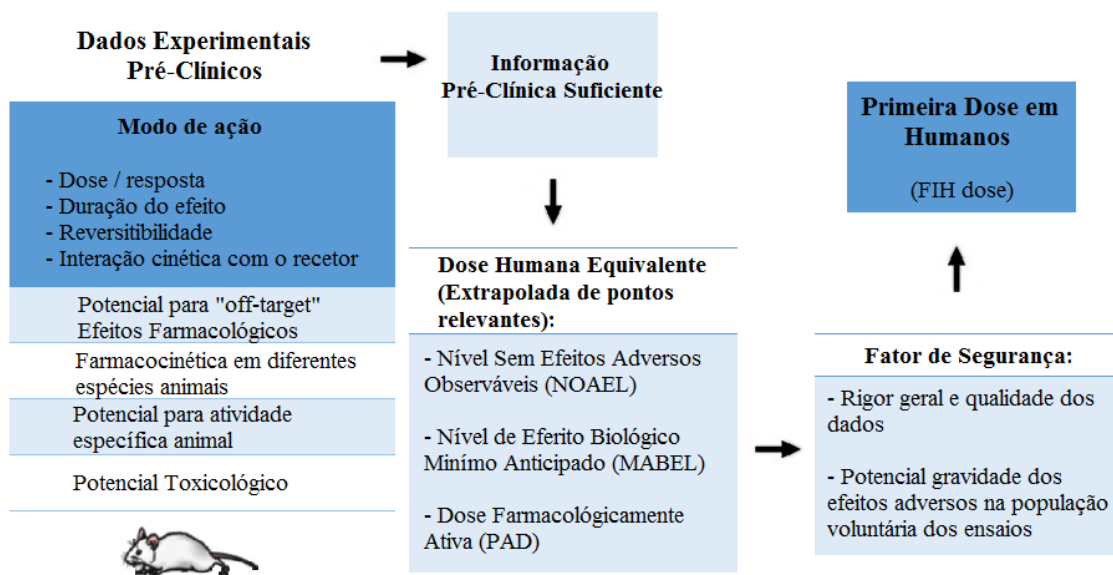


Figura 4: Estudo pré-clínico de um medicamento biológico (adaptado de Tibbitts *et al.* 2010).

Nos ensaios de fase I não existe benefício médico para os voluntários, apenas é testada a segurança, e não a eficácia clínica. Nos ensaios de fase II confirma-se se o novo medicamento biológico tem efeito terapêutico e avalia-se a sua toxicidade, o que permite definir o regime da terapêutica na fase II. Na fase III são monitorizados os principais

efeitos adversos e verificada a relação risco/benefício comparando com outro medicamento já existente ou com um placebo. Por fim, na fase IV é realizada a farmacovigilância que tem como objetivo o registo de todos os efeitos adversos inerentes ao novo medicamento. Tal como para todos os medicamentos, a farmacovigilância nos biológicos é indispensável, visto serem medicamentos com características muito peculiares, desde a sua sensibilidade, alteração de métodos de produção, impurezas e imunogenicidade, o que pode desencadear reações adversas imprevisíveis (Harlan, 2017; Sambandan and Turcu-Stiolica, 2019; IAPO, 2020).

### **6.3. Aprovação para comercialização**

Os medicamentos biológicos, antes de serem comercializados, necessitam de uma AIM, tal como todos os outros medicamentos. Uma AIM é, tal como o nome indica, uma autorização facultada pelas entidades regulamentares competentes para que uma empresa comercialize um medicamento conforme as indicações terapêuticas estipuladas nas informações do medicamento, após apresentação de documentos e informações de acordo com a legislação e regulamentação em vigor (Infarmed, 2016a; Infarmed, 2016c).

Os pedidos de AIM de medicamentos biológicos na UE são avaliados por procedimentos centralizados pela EMA, que resultam em pareceres científicos, positivos ou negativos. A comissão europeia com bases nestes pareceres é a responsável por emitir a decisão, ou seja, perante um parecer positivo é facultada e aprovada a emissão de uma AIM. Perante um parecer negativo, não há concessão da AIM, sendo necessária uma nova revisão e um novo pedido, por parte do fabricante. Subsequentemente, a AIM gerada é válida em todos os Estados-Membros da UE (European Commission, 2013).

Tal como os medicamentos biológicos, os biossimilares são submetidos às mesmas orientações científicas e regulamentares, pois ambos devem ter o mesmo perfil de segurança e eficácia, quando usados para a mesma terapêutica e nas mesmas condições (European Commission, 2013).

Em Portugal, a entidade responsável por conceder a AIM é o Infarmed e o procedimento atua apenas ao nível nacional. No entanto, se for feita de forma acordada com outros estados-membros da UE, pode incluir-se no sistema europeu de avaliação de medicamentos (Infarmed, 2016a; Infarmed, 2016c).

#### **6.4. Dispensa de medicamentos biológicos**

Os medicamentos biológicos encontram-se, na sua maioria, em meio hospitalar, visto que o seu foco é sobretudo no tratamento de doenças raras, oncológicas, hematológicas, reumatológicas, entre outras. Em Portugal, o acesso a estes medicamentos pelos doentes é, em parte, suportado pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), que é financiado pelo Estado. Grande parte destes medicamentos são de uso exclusivo hospitalar, como o caso dos que possuem uma restrição que só apenas permite o seu uso sob supervisão especial durante todo o tratamento devido aos efeitos secundários graves que poderão surgir. No entanto, alguns podem ser dispensados em farmácias comunitárias com um regime elevado ou até total de comparticipação, tal como o que acontece com os medicamentos biológicos da classe das hormonas. Com isto, as despesas do SNS em medicamentos biológicos nos hospitais são muito elevadas, ascendendo os 350 milhões que corresponde a 34 % dos encargos totais do SNS (Esparteiro, 2016).

Para implementar um melhor acesso aos medicamentos biológicos e à sua dinâmica de prescrição, tendo em conta a sustentabilidade do SNS, é necessário assegurar a redução dos custos destes produtos biológicos, que apresentam forte impacto orçamental. No entanto, não deve existir preferência na aquisição de biossimilares relativamente ao medicamento biológico de referência. É importante que seja feita uma gestão conscienciosa que dependerá da deliberação da substituição e da manutenção do mesmo medicamento durante um período mínimo de 9 meses de terapêutica (Esparteiro, 2016; DRE, 2016).

As restantes normas e procedimentos da dispensa, desta classe medicamentosa biotecnológica, são estabelecidas pelo próprio hospital ou pela própria farmácia tendo em conta a sua política interna enquanto instituição (Esparteiro, 2016).

### **7. Classes de medicamentos biológicos comercializados em Portugal e respetivas aplicações clínicas**

#### **7.1. Citocinas**

As citocinas são um grupo grande e diversificado de proteínas ou glicoproteínas fundamentais na mediação da resposta do sistema imunitário, capazes de alterar o

comportamento e controlar as diversas atividades da própria célula ou de outras células. São produzidas por diferentes tipos de células, como por exemplo, os leucócitos (Cave, 2009; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Por norma, as citocinas são libertadas em pequenas quantidades ligam-se a recetores específicos à superfície das células, desencadeando e regulando as respostas imunes. Desse modo, são responsáveis pela regularização imunitária e pela patogénese e gestão de doenças mediadas pelo sistema imunitário. Além disso, as citocinas estão envolvidas em todos os processos biológicos importantes, incluindo a proliferação, migração e reparação celular, a inflamação, a imunidade, a fibrose, a angiogénese, a embriogénese e o desenvolvimento de órgãos (Cave, 2009; Silva and Sousa Lobo, 2019).

As citocinas têm alta afinidade para os recetores, o que poderá ser uma grande vantagem na terapêutica, e a na sua maioria são moléculas hidrófilas, o que faz com que a formulação dos respetivos medicamentos seja um desafio. Geralmente, são administradas em pequenas doses e demonstram um índice terapêutico estreito. Várias citocinas já foram identificadas e algumas estão a ser usadas na clínica, por serem essenciais na regulação de diferentes processos fisiológicos. A sua administração melhora as respostas imunológicas em algumas infeções virais e são eficazes em doenças auto imunes e no tratamento de alguns cancros (Cave, 2009; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Por outro lado, a super expressão de citocinas pode resultar em doença. Sendo conseqüentemente necessário utilizar antagonistas de citocinas, como por exemplo, moléculas que se liguem aos mesmos recetores das citocinas, como os anticorpos monoclonais (Silva and Sousa Lobo, 2019).

Os principais tipos de citocinas são os interferões (INFs do inglês *interferons*), as interleucinas (ILs do inglês *interleukins*) e os fatores de necrose tumoral (TNFs do inglês *tumor necrosis factor*). Os nomes refletem o contexto da sua descoberta. Por exemplo, a palavra "interleucina" foi usada inicialmente como um sistema de nomeação de proteínas com a capacidade de atuar como sinais de comunicação entre populações distintas de leucócitos, apesar de entretanto se ter reconhecido que o espectro de ação das ILs não estava restringido aos leucócitos. Já no caso dos TNFs, o nome deve-se ao facto de serem capazes de induzir a morte das células tumorais em experiências *in vitro* e causar necrose hemorrágica de tumores transplantáveis *in vivo*. Os INFs são usados essencialmente no

tratamento de infeções virais, distúrbios neurodegenerativos e cancro; e as ILs e TNFs no tratamento de diferentes tipos de cancro. A Tabela 2 apresenta exemplos das diferentes aplicações clínicas dos INFs, ILs e TNFs e os respetivos nomes dos medicamentos biológicos comercializados em Portugal (Cave, 2009; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Os medicamentos biológicos da Tabela 2 (anexo 1) são medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) restrita segundo a alínea b). Isto significa que estão indicados a patologias cujo o diagnóstico é realizado em meio hospitalar ou em estabelecimento com meio de diagnóstico adequado, no entanto a administração e o acompanhamento do doente pode ser efetuada fora destes (Infomed, 2020).

### **7.1.1. Interferões**

Os INFs possuem diversas atividades biológicas, desde a regulação de respostas imunológicas e inflamatórias a processos de crescimento celular e apoptose, e consoante essas atividades têm sido utilizados na prática clínica, tanto para promover respostas imunitárias contra infeções, como para tratar diversos tipos de cancro e doenças autoimunes. Existe diferentes classes de INFs, como os INF- $\alpha$  e INF- $\beta$  que possuem sequências de aminoácidos semelhantes e, por isso, ligam-se aos mesmos recetores celulares, gerando atividades biológicas idênticas, especialmente contra infeções virais e a proliferação de células tumorais. Existem ainda os INF- $\gamma$  que incorporam uma sequência de aminoácidos diferente e ligam-se a recetores celulares distintos, tendo a sua atividade relacionada com respostas anti-inflamatórias e imunológicas (Mondal, 2016; Degraeve and Mendonça-Lima, 2017; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Na terapêutica, os INF- $\alpha$  são os mais utilizados, no entanto em Portugal nenhum está comercializado sem ser na sua forma peguilada, como Pegasys<sup>®</sup>, PegIntron<sup>®</sup> e ViraferonPeg<sup>®</sup> para o tratamento da hepatite C crónica. Os INFs peguilados são o conjugado equivalente do INF recombinante respetivo com mono-metoxi-poli(etil)enoglicol. A adição de polietilenoglicol (PEG) tem o intuito de melhorar as características farmacocinéticas do medicamento biológico, pois origina uma absorção mais lenta, um volume restrito de distribuição, um tempo de semivida mais longo e uma depuração reduzida, quando comparados com INFs não peguilados (Mondal, 2016; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Em relação a outras classes de INFs, o INF- $\beta$ -1b, com nomes comerciais de Betaferon<sup>®</sup> e Extavia<sup>®</sup>, e o INF- $\beta$ -1a, com os respetivos nomes comerciais Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup> e Plegridy<sup>®</sup>, sendo todos estes utilizados no tratamento da esclerose múltipla. O INF- $\gamma$ -1b, Actimmune<sup>®</sup>, é indicado para o tratamento da doença granulomatosa crónica e da osteopetrose. Além disso, o uso de INF- $\gamma$  recombinante apresentou resultados positivos no tratamento da dermatite atópica em doentes com tendência a desenvolver infeções da pele, contudo em Portugal não se encontra autorizado (Silva and Sousa Lobo, 2019).

Alguns exemplos de diferentes medicamentos biológicos, aprovados em Portugal, à base de INFs e as suas respetivas aplicações clínicas estão descritos na Tabela 2 (anexo 1) e até ao momento não existem biossimilares comercializados contendo INFs recombinantes, embora alguns se encontrem em desenvolvimento (Silva and Sousa Lobo, 2019).

### **7.1.2. Interleucinas**

As ILs são citocinas produzidas por diferentes células, tais como macrófagos, eosinófilos, células endoteliais vasculares, fibroblastos e queratinócitos. A distribuição destas por famílias é feita com base na sua similaridade ou propriedade funcional do seu recetor. Têm um papel importante no sistema imune adaptativo e inato, onde a sua interação complexa com as restantes células do sistema imunitário é fundamental para a homeostasia do organismo. Possuem uma atividade biológica complexa, em que cada uma tem uma função específica, que inclui a regulação do desenvolvimento e diferenciação normal e maligna das células e a gestão de respostas imunológicas e inflamatórias. Tal como os INFs, as ILs ligam-se a recetores específicos à superfície das células, levando à produção de mais ILs, fazendo com que sejam um dos mais importantes marcadores biológicos na resposta inflamatória, aquando de uma infeção aguda. Contudo a sua atividade não é compreendida na totalidade e o seu uso ainda é limitado, o que faz com que muitas ILs se encontrem sob estudo. Apenas a IL-1 está aprovada em Portugal, como pode ser consultado no anexo 1 (Akdis *et al.*, 2011; Dembic, 2015; Silva and Sousa Lobo, 2019).

As IL-1 são ILs pró-inflamatórias prototípicas, capazes de produzir mediadores inflamatórios. Desempenham um papel importante na atividade dos linfócitos T e na diferenciação e desenvolvimento de células hematopoiéticas, mas podem causar efeitos

menos desejáveis, tais como o aumento da temperatura corporal, proteólise muscular, caquexia, aumento na quantidade de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa, e uma diminuição de concentrações plasmáticas de ferro e zinco. Anacinra (Kineret®) é um antagonista dos recetores IL-1 recombinante não glicosilado produzido em *E. coli*, usado inicialmente na terapêutica da artrite reumatoide e mais tarde aprovado para o tratamento de síndromes febris periódicas autoinflamatórias. Ainda assim, é o medicamento de segunda linha no tratamento da febre familiar do Mediterrâneo, deficiência de mevalonato-quinase e síndrome periódica associada ao recetor do TNF (criopirina), como está descrito na Tabela 2 (anexo 1) (Dembic, 2015; Silva and Sousa Lobo, 2019).

A IL-2 é importante na ativação da resposta imunitária, tolerância e indução da memória de células, estimula a atividade das células *natural killer* e a produção de anticorpos pelos linfócitos B, ou seja, tem uma função imunorregulatória capaz de promover e estimular o crescimento e o desenvolvimento de células imunes periféricas no princípio de uma resposta imune, mantendo-as ativas como célula efetoras. Em termos de importância clínica, a sua atividade está relacionada com a imunoestimulação, pois tem a capacidade de promover respostas antitumorais no corpo humano. Porém, altas concentrações de IL-2 originam alguns efeitos adversos cardiovasculares, hepáticos e pulmonares, limitando assim a duração dos tratamentos com este tipo de ILs. O interesse terapêutico da IL-2 recombinante deve-se à sua capacidade de destruir tumores, através da obstrução do fluxo sanguíneo do tumor e através da estimulação dos glóbulos brancos capazes de matar células tumorais. Existem medicamentos biológicos à base de IL-2 para o tratamento de carcinoma renal e melanoma, mas nenhum encontra-se aprovado em Portugal (Dembic, 2015; Silva and Sousa Lobo, 2019).

A IL-11 é produzida por células estromais da medula óssea e por fibroblastos, quando estes são ativados pela IL-1. Possui diversas atividades biológicas, tais como anti-inflamatória, hematopoiética, osteoclastogénica e neurogénica. Atua como fator de crescimento hematopoiético, estimulando a trombopoiese, ou seja, a produção de plaquetas, e estimula o desenvolvimento e a diferenciação das células da medula óssea. Para além disso, possui também a capacidade de influenciar a fertilidade nas mulheres e de promover o desenvolvimento de células B, produtoras de imunoglobulinas. A sua utilização incide na terapêutica da trombocitopenia induzida por quimioterapia. Existe um medicamento biológico usado na prevenção de trombocitopenia grave e no evitar de

transfusões de plaquetas após quimioterapia, porém em Portugal não está autorizado (Dembic, 2015; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Tendo em conta a diversidade de doenças raras que existem, a EMA aprovou algumas ILs sob a condição de medicamentos órfãos, que não estão aprovados em Portugal, como por exemplo: a IL-10 peguilada com uso no cancro do pâncreas, a IL-12 como terapia na síndrome da radiação aguda, a IL-7 para a leucoencefalopatia multifocal progressiva, a IL-7 conjugada a um anticorpo para os casos de linfocitopenia CD4 idiopática e por fim a IL-3 conjugada à toxina diftérica para situações de leucemia mielóide aguda e atualmente ainda não existem medicamentos biossimilares de ILs recombinantes disponíveis no mercado (Silva and Sousa Lobo, 2019).

### **7.1.3. Fatores de necrose tumoral**

Os TNFs são gerados essencialmente por macrófagos ativados, sendo que podem ser divididos em dois subgrupos, TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ , apesar de ambos possuírem atividades biológicas semelhantes. Grande parte das suas atividades são efetuadas no contexto da defesa imunológica, regulando inúmeras funções celulares, no entanto apenas algumas são destrutivas e apoptóticas. Na Tabela 2 (anexo 1) constam exemplos de medicamentos biológicos à base de TNFs existentes no mercado em Portugal e as suas respetivas aplicações clínicas. Relativamente a medicamentos biossimilares, ainda não existe nenhum disponível no mercado europeu (Atzeni and Sarzi-Puttini, 2013; Wallach and Kovalenko, 2016; Silva and Sousa Lobo, 2019).

O TNF- $\alpha$  é o que apresenta maior interesse clínico, sobretudo na terapêutica do cancro, apesar do seu papel ainda não ser totalmente conhecido. Nem todos os cancros são suscetíveis a este tipo de citocina, pois em doses terapêuticas a sua atividade é reduzida e a sua sobre expressão leva ao aparecimento de efeitos adversos. Assim, a administração de anticorpos monoclonais anti-TNF ou de recetores anti-TNF pode ser benéfica nestes casos de sobre expressão, onde a sua relevância no tratamento de doenças reumáticas, controlo de neoplasias e defesa do hospedeiro está comprovada (Atzeni and Sarzi-Puttini, 2013; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Existe apenas um medicamento biológico em Portugal aprovado para o uso de TNFs diretamente, a tasonermina, com o nome comercial de Beromun<sup>®</sup>. Contém TNF- $\alpha$ -1a recombinante, é produzido em *E. coli* e o seu uso tem como indicação ser assessor na

remoção cirúrgica de tumores, para prevenir ou retardar a amputação, ou numa situação paliativa, para sarcoma irresectável de tecido mole dos membros em combinação com o melfalano (Silva and Sousa Lobo, 2019).

## **7.2. Fatores de crescimento**

Os fatores de crescimento (GFs do inglês *Growth Factors*), consoante o autor, podem ser citocinas ou podem as citocinas ser subtipos de GFs. São produzidos por células hematopoiéticas e imunológicas e responsáveis pela regularização dos processos celulares de proliferação, diferenciação e/ou ativação celular. A superprodução de GFs é uma particularidade comum das células tumorais, daí ocorre a sua proliferação desregulada e das células adjacentes (Ekmekcioglu *et al.*, 2015; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Entre estes, os fatores de crescimento hematopoiético (HGFs do inglês *Hematopoietic Growth Factors*), que são a classe de glicoproteínas que especificamente regulam a produção e maturação das células hematopoiéticas, têm vindo a mostrar um elevado potencial terapêutico. Na Tabela 3 (anexo 2) estão descritos diversos exemplos de HGFs, com as suas respetivas aplicações clínicas e medicamentos biológicos e biossimilares comercializados em Portugal (Ekmekcioglu *et al.*, 2015; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Todos os medicamentos da Tabela 3 (anexo 2) são MSRM restrita, segundo a alínea b), com exceção do Aranesp<sup>®</sup> que segue a restrição da alínea a), ou seja, medicamento restrito ao uso hospitalar devido às suas propriedades farmacológicas, à sua peculiaridade, ou por razões de saúde pública (EMA, 2020j).

### **7.2.1. Fatores de crescimento hematopoiéticos**

Os HGFs têm a capacidade de promover a proliferação e diferenciação de células derivadas de células-tronco hematopoiéticas. Os que apresentam relevância clínica são gerados por técnicas de DNA recombinante e compreendem produtos como, IL-11, eritropoietina ou epoetina recombinante, darbepoetina alfa, e fatores dos glóbulos brancos, como o fator estimulante da colónia de granulócitos (G-CSF do inglês *granulocyte colony-stimulating factor*) e o fator estimulante da colónia de macrófagos granulócitos (GM-CSF do inglês *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*). A Tabela 3 (anexo 2) compreende as diversas aplicações clínicas destes e seus respetivos

medicamentos biológicos e biossimilares aprovados em Portugal (Kato, 2016; Silva and Sousa Lobo, 2019).

A eritropoietina é considerada uma citocina não específica que atua como hormona endócrina circulante, é produzida pelos rins e sintetizada em pequena quantidade pelo fígado em resposta à hipoxia tecidual. Esta estimula o processo de eritropoiese na medula óssea através da regulação da produção de hemácias. Atualmente é usada a eritropoietina recombinante na terapêutica, denominada de epoetina, das quais podem ser divididas em epoetina alfa, beta, teta e zeta. A darbepoetina alfa corresponde a uma forma glicosilada da eritropoietina e possui uma semi-vida mais longa, podendo assim ser usada na terapêutica uma vez que não há diferenças na eficácia entre ambas (Mole and Ratcliffe, 2018; Silva and Sousa Lobo, 2019; INFARMED, 2020).

A primeira eritropoietina recombinante foi a epoetina alfa, sob o nome comercial de Epogen<sup>®</sup> e de Procrit<sup>®</sup>, usada para tratar anemias em doentes de insuficiência renal crónica, que não a conseguiam produzir. Estas não se encontram disponíveis em Portugal. Entretanto o uso terapêutico da epoetina estendeu-se e foi aprovado para tratar anemias de diversas etiologias, fazendo com que outras epoetinas recombinantes fossem desenvolvidas. Alguns dos outros subtipos de epoetina também foram aprovados para indicações clínicas idênticas, como por exemplo, a epoetina beta, como nome comercial de NeoRecormon<sup>®</sup> e Mircera<sup>®</sup>, e a epoetina teta, Eporatio<sup>®</sup> e Biopin<sup>®</sup>, ambas aprovadas para tratar anemia sintomática originada por insuficiência renal crónica ou malignidades não mielóides pós-quimioterapia. Em relação à darbepoetina alfa, existe um medicamento biológico aprovado em Portugal, Aranesp<sup>®</sup>, aprovado com o intuito de tratar anemia originada por insuficiência renal ou por quimioterapia mielossupressora (Silva and Sousa Lobo, 2019).

Eventualmente os direitos de exclusividade, como patentes e proteção de dados, caducaram e alguns medicamentos biossimilares à base da epoetina foram desenvolvidos. Os aprovados baseiam-se nos medicamentos de referência da epoetina alfa, tendo nomes comerciais como Epoetin Alfa Hexal<sup>®</sup>, Abseamed<sup>®</sup> e Binocrit<sup>®</sup>, com base na epoetina zeta, Retacrit<sup>®</sup> e Silapo<sup>®</sup> como nomes comerciais e noutras epoetinas como consta na Tabela 3 (anexo 2). Todos estes biossimilares encontram-se aprovados pela EMA e pelo infarmed em Portugal, sendo as suas indicações terapêuticas as mesmas referentes ao seu medicamento biológico de referência (Silva and Sousa Lobo, 2019).

Os fatores dos glóbulos brancos, G-CSF e GM-CSF, possuem diversas funções na diferenciação de neutrófilos das células estaminais hematopoiéticas. Ambos são usados para tratar neutropenias e mostram também atividade terapêutica contra infeções e alguns tipos de cancro, e na manipulação de transplantes de medula óssea, podendo o seu uso ser benéfico em doenças autoimunes e inflamatórias. Como produto biológico, são produzidos em *E.coli*, através da técnica de DNA recombinante, onde estão incluídos o filgrastim, o pegfilgrastim e o lenograstim nos G-CSFs recombinantes e o molgramostim e o sargramostim compreendidos nos GM-CSFs recombinantes (Fleetwood *et al.*, 2016; Silva and Sousa Lobo, 2019).

O Filgrastim, com nome comercial de Neupogen<sup>®</sup>, foi o primeiro G-CSF recombinante a ser aprovado para reduzir a neutropenia e evitá-la no seu estado febril em doentes que recebem quimioterapia mielossupressora, exceto aqueles com leucemia mieloide crónica e síndrome mielodisplásica. Com o passar do tempo, mais indicações terapêuticas foram aprovadas para o biológico Neupogen<sup>®</sup>, como o tratamento de doentes agudos expostos a radiação mielossupressiva, promovendo a produção de neutrófilos pelas células da medula óssea e melhorando a imunidade. Apesar do seu uso estar associado a alguns efeitos adversos, tais como febre, dor, erupção cutânea, dor de cabeça, tosse, dificuldade respiratória, e sangramento nasal, ainda se encontra autorizado em Portugal. Relativamente a medicamentos órfãos, dois foram desenvolvidos com base no filgrastim para o tratamento de esclerose lateral amiotrófica, para a proteção das células nervosas contra danos e para a redução dos efeitos da lesão medular, no entanto em Portugal não estão disponíveis (Silva and Sousa Lobo, 2019).

A EMA aprovou a utilização do pegfilgrastim através dos medicamentos Neulasta<sup>®</sup> (pegfilgrastim) e Lonquex<sup>®</sup> (lipegfilgrastim), com as mesmas indicações terapêuticas do filgrastim, no entanto a adição do elemento PEG aumentou o tempo de distribuição do medicamento, evitando uma excreção rápida e havendo assim uma redução do número de administrações necessárias (Silva and Sousa Lobo, 2019).

### **7.2.2. Outros fatores de crescimento**

Outros GFs também demonstraram efeito terapêutico e foram aplicados em diferentes indicações clínicas, como por exemplo o fator de crescimento epidérmico (EGF do inglês *epidermal growth factor*), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF do inglês

*platelet-derived growth factor*), o fator de crescimento de fibroblastos (FGFs do inglês *fibroblast growth factor*), o fator de crescimento de queratinócitos (KGF do inglês *keratinocyte growth factor*), o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF do inglês *vascular endothelial growth factor*), o fator de crescimento placentário (PIGF do inglês *placental growth factor*), o fator de crescimento semelhante à insulina (IGFs do inglês *insulin-like growth factors*) e ainda os fatores neurotróficos, nomeadamente o fator de crescimento nervoso (NGF do inglês *nerve growth factor*). No anexo 3 apenas se encontram os fatores de crescimento recombinantes aprovados em Portugal e as suas aplicações clínicas e nomes comerciais correspondentes, onde ambos são MSRMs restrita segundo a alínea a) (Silva and Sousa Lobo, 2019).

O EGF é uma proteína solúvel que medeia o crescimento celular epidérmico através da sua ligação a uma família de recetores de EGF. O seu mecanismo de ação passa por melhorar a proliferação de novos queratinócitos e aumentar a sua resistência à tração. Na sua forma humana recombinante é usado para tratar úlceras em pés diabéticos, úlceras vasculares e escaras, e também para queimaduras em cicatrização e enxertos de pele no local doador. Estes medicamentos biológicos à base de EGFs são essencialmente tópicos para administração cutânea e a sua formulação magistral individualizada demonstra eficácia no tratamento de diversas lesões cutâneas adultas, sem demonstrar efeitos adversos. Ainda assim, são necessários mais estudos para aprofundar as suas aplicações clínicas e alguns produtos deste tipo encontram-se em testes clínicos, aproximando-se assim a sua possível comercialização (Pritchard, 2013; Silva and Sousa Lobo, 2019).

O PDGF é geralmente libertado no local do dano aquando ativadas as plaquetas, apresentando um papel importante no crescimento e divisão celular, pois é altamente mitogénico e quimioatraente para células-tronco mesenquimais. Também é responsável pelo início do processo de reparação tecidual, com influência significativa no comportamento biológico das células, com a transformação celular e com o desenvolvimento e progressão do cancro. Relativamente às indicações clínicas é muito utilizado sob a sua isoforma BB, PDGF-BB, no tratamento de feridas crónicas, regulando o processo de cicatrização destas (Sherbet, 2011; Silva and Sousa Lobo, 2019; Wang *et al.*, 2019).

O FGF-2 é idêntico ao PDGF-BB, tem a capacidade de melhorar a cicatrização de feridas, através da proliferação de células epiteliais e mesenquimais e da promoção da

neovascularização. O uso deste tipo de fator é eficaz na recuperação de queimaduras da pele, sendo o trafermin, o primeiro produto biológico contendo estes GFs indicados para o tratamento de úlceras na pele. Posteriormente também foi aprovado para terapias clínicas dentárias como na regeneração dos tecidos periodontais e ósseos. O FGF-19 tem o atributo de medicamento órfão pela EMA, com intuito de tratamento da cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e prevenção de danos no fígado, uma vez que essa proteína diminui a produção de ácidos biliares (Silva and Sousa Lobo, 2019).

O KGF, também denominado de palifermina ou FGF-7, pertence à família dos FGFs. Este é responsável pela estimulação da proliferação de células epiteliais, melhorando assim a formação de tecidos. Teve indicação terapêutica no tratamento de mucosite oral em doentes sob quimioterapia e radioterapia, no entanto encontra-se retirado do mercado (Silva and Sousa Lobo, 2019).

O VEGF tem a capacidade de melhorar a cicatrização de feridas, devido à sua função importante no início da angiogénese, regularizando a proliferação e migração de células endoteliais. Com base neste GF humano recombinante, um medicamento órfão foi concedido pela EMA para o tratamento da esclerose lateral amiotrófica em virtude da sua capacidade de estimular o desenvolvimento de vasos sanguíneos. Trata-se de um medicamento de administração direta no cérebro, promovendo localmente o crescimento de diversos vasos sanguíneos, de modo a irrigar as células nervosas locais, aumentando assim a sua taxa de sobrevivência. No entanto, em Portugal não está autorizado o seu uso (Silva and Sousa Lobo, 2019).

O PlGF é uma proteína que também apresenta uma função angiogénica, pertence à família dos VEGFs e é essencial para o desenvolvimento da placenta e do feto, sendo geralmente produzido de forma natural durante a gravidez. Níveis baixos destes estão associados à ocorrência de pré-eclâmpsia e à restrição do crescimento do feto, assim sendo a EMA aprovou um medicamento órfão desta proteína recombinante, que também não se encontra disponível em Portugal, para restaurar os níveis de PlGF no sangue, de modo a melhorar os sintomas da pré-eclâmpsia e efeitos dos níveis reduzidos (Dunn *et al.*, 2018; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Os IGFs podem ser divididos em 2 subtipos e ambos possuem uma estrutura semelhante à pró-insulina. A administração destes provoca uma diminuição nos níveis de insulina e

de glucagon e aumentam a captação celular de glicose. Também possuem outras atividades biológicas relacionadas com a capacidade de inibição da apoptose e com a regulação no crescimento e diferenciação celular. Altos níveis de IGF, nomeadamente do subtipo I, estão associados ao desenvolvimento e progressão de alguns tipos de cancros, como por exemplo o cancro da mama, cancro da próstata e cancro da tiroide. A EMA aprovou o uso do IGF do subtipo I ou mecasermina, com o nome comercial de Increlex<sup>®</sup>, para o tratamento a longo prazo da falta de crescimento em crianças com deficiência grave deste GF ou com síndrome de insensibilidade à hormona do crescimento. Contudo, sempre que possível, o IGF-I não deve ser usado como substituto da hormona de crescimento (EMA, 2015; Silva and Sousa Lobo, 2019).

Do grupo dos fatores neurotróficos, o mais estudado é o NGF, pois trata-se do responsável pela regulação do desenvolvimento e da sobrevivência de neurónios periféricos específicos e núcleos colinérgicos basais do cérebro anterior. Este GF (Oxervate<sup>®</sup>) tem designação de medicamento órfão para o tratamento da rinite pigmentosa, pela EMA devido à sua capacidade de melhorar a sobrevivência das células da retina, retardando a progressão da doença e preservando a visão. Uma vez mais, sob condição de medicamento biológico a EMA autorizou este GF para a ceratite neurotrófica, visto que o uso de NGF melhora o processo normal de cicatrização ocular e repara os danos à córnea, típicos desse distúrbio. Além destas aplicações clínicas, muitas outras se encontram em estudo (Silva and Sousa Lobo, 2019).

### **7.3. Hormonas**

As hormonas são substâncias bioquímicas, produzidas por diferentes glândulas multicelulares, onde de seguida são transportadas para o órgão ou tecido alvo, através do sistema circulatório, com o intuito de regular e coordenar a fisiologia e comportamento desse mesmo alvo. Além disso, têm a capacidade de comunicar entre os diferentes órgãos e tecidos envolvidos, regulando as suas diferentes atividades fisiológicas e comportamentais, tal como a digestão, metabolismo, respiração, função, etc. O mecanismo de ação das hormonas passa por intencionalmente se ligarem a recetores específicos, desencadeando assim uma ação específica no alvo celular. Muitas destas ativações celulares ativam posteriormente genes que regulam a síntese de proteínas fundamentais no organismo (Corp, 2018; Silva *et al.*, 2019).

Atualmente esta é a classe das classes que mais medicamentos biológicos tem aprovados pela EMA, uma classe à base de hormonas terapêuticas recombinantes, onde a insulina humana recombinante foi a primeira a ser aprovada, por volta dos anos 80, como já foi mencionado anteriormente (Silva *et al.*, 2019).

### **7.3.1. Insulina**

A insulina é usada no tratamento da diabetes do tipo 1 e tipo 2, quando nestas existe uma produção ineficaz ou insuficiente da hormona. O seu uso na terapêutica tem como objetivo manter os níveis plasmáticos normais da glucose, sem no entanto causar hipoglicemia, e podem também colaborar noutros processos metabólicos, através da síntese de glicogénio e ácidos gordos, e através da inibição da glicogenólise e a gliconeogénese. A produção a nível industrial foi realizada após a descoberta da tecnologia de DNA recombinante, sendo que anteriormente a insulina utilizada era apenas de origem animal, levando a inúmeros efeitos adversos, como a imunogenicidade e o facto de não se conseguir obter em quantidade suficiente. Assim sendo, a primeira insulina recombinante humana tem o nome comercial de Humulin<sup>®</sup>, que simultaneamente foi o primeiro medicamento biológico a ser produzido e comercializado, a partir destas tecnologias de ponta em sistemas vivos (Furman, 2017b; Silva *et al.*, 2019).

Atualmente, as preparações contêm insulina recombinante humana ou análogos desta, através da alteração das sequências de aminoácidos da insulina humana original. Assim consoante a alteração é possível obter-se diferentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, dando origem a insulinas de ação rápida ou de curta duração, de ação intermediária e de ação lenta ou de ação prolongada. Na Tabela 5 (anexo 4) estão descritos exemplos de medicamentos biológicos e biossimilares comercializados que contêm insulina recombinante humana e análogos de insulina aprovados pela EMA e autorizados em Portugal. Todos são MSRM sem restrição e podem ser dispensados em farmácia comunitária, com a exceção do Liprolog<sup>®</sup> e Liprolog Mix<sup>®</sup> que possuem a restrição segundo a alínea b) (Furman, 2017b; Silva *et al.*, 2019).

Praticamente todos dispõem de uma administração subcutânea, o que faz com que exista uma constante pesquisa em novas alternativas menos invasivas, sobretudo com foco na administração oral, com o objetivo de melhorar a adesão do doente à terapêutica. Tendo em conta o intuito de inovação, algumas bombas de insulina para implante subcutâneo

têm sido utilizadas. Estas possuem um sensor apropriado para detetar a glucose, onde através um sistema de entrega de insulina, é regulada e controlada a glicemia ideal. Atualmente, existe uma bomba disponível, a MIP 2007D, comercializada pela Medtronic® na Europa, porém ainda não está disponível em Portugal (Silva *et al.*, 2019).

### **7.3.2. Glucagon**

O glucagon é uma hormona produzida no pâncreas, mais propriamente nas células  $\alpha$  das ilhotas de Langerhans. Possui um papel importante no controlo da concentração plasmática da glucose no organismo, onde é responsável pela manutenção desses níveis durante o jejum e por estimular a produção hepática de glucose. Assim sendo a sua principal função é prevenir a hipoglicemia e promover a glicogenólise e a gliconeogénese hepática, para que os níveis sanguíneos de glucose aumentem quando reduzidos. Desse modo, o glucagon é frequentemente usado para prevenir hipoglicemia causada pela administração de insulina em pacientes com diabetes tipo 1, o que muitas vezes contribui para o aparecimento de hiperglicemia na diabetes. O primeiro glucagon recombinante produzido foi o GlucaGen®, em *Saccharomyces cerevisiae*, em 1998 (Furman, 2017a; Kemp and Habener, 2018; Silva *et al.*, 2019).

Estão identificados alguns dos precursores/análogos do glucagon, como o peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP-1 do inglês *glucagon-like peptide 1*) e o peptídeo 2 do tipo glucagon (GLP-2 do inglês *glucagon-like peptide 2*), usados também na terapêutica. O GLP-1 atua de forma oposta ao glucagon, estimulando a proliferação de células  $\beta$  com consequente secreção de insulina e redução da glucose no sangue, enquanto o GLP-2 estimula o crescimento intestinal enquanto diminui a motilidade e secreção do intestino proximal (Furman, 2017a; Silva *et al.*, 2019).

Na Tabela 6 (anexo 5) estão descritos exemplos de glucagon recombinante e análogos aprovados pela entidade reguladora competente em Portugal, respetivamente das suas aplicações clínicas e medicamentos biossimilares. Na sua maioria são MSRM sem restrições, onde alguns estão disponíveis em farmácia comunitária para a sua dispensa, com a exceção do Revestive® que está sobre a restrição da alínea a), onde o seu uso é exclusivo hospitalar (Silva *et al.*, 2019).

Algumas novas formulações encontram-se em desenvolvimento ou em ensaios clínicos, como por exemplo uma formulação de pó nasal de glucagon para uso em episódios

hipoglicémicos graves, tendo bom potencial para situações de emergência sem a necessidade do uso de uma agulha. O primeiro medicamento biológico, Rybelsus® (semaglutido), com via de administração oral, também já está disponível no mercado português desde abril de 2020, o sendo o seu tratamento um dos menos invasivos na hipoglicemia (Silva *et al.*, 2019; EMA, 2020cn; Letter, 2020).

### **7.3.3. Hormona do crescimento**

A hormona do crescimento (GH do inglês *growth hormone*), também designada de GH humana ou de somatotropina, exerce uma função importante na regulação do crescimento corporal, do metabolismo celular e do ritmo circadiano. Trata-se de uma hormona secretada pela hipófise ou glândula pituitária anterior do hipotálamo, através de um processo regulado pelo fator de liberação de GH ou somatotrelina e pela hormona inibidora da liberação de GH ou somatostatina. A sua atividade biológica baseia-se num crescimento ao nível dos ossos, das cartilagens e ao nível do crescimento muscular e além disso também estimula a síntese proteica, os efeitos anti-insulina e lipolíticos e melhora a função renal. Atua tanto diretamente como indiretamente, ligando-se a recetores específicos das células ou ligando-se a recetores hepáticos, respetivamente, desencadeando diferentes efeitos no crescimento do corpo humano (Furman, 2017c; Silva *et al.*, 2019).

A primeira GH recombinante, também denominada de somatotropina, foi produzida a partir de microrganismos, como a *E.coli*, através da técnica de DNA recombinante e de processos biotecnológicos, na década de 1980, e é esta substância que é utilizada terapêuticamente nos dias de hoje. Anteriormente, por volta da década de 1950, a hormona era obtida diretamente da hipófise humana de cadáveres, originando diversas limitações, tanto na segurança com na quantidade disponível (Furman, 2017c; Silva *et al.*, 2019).

É uma hormona clinicamente aprovada com indicação no tratamento de crianças com baixa estatura de diversas etiologias, incluindo a deficiência na própria hormona endógena, a síndrome de Prader-Willi, a síndrome de Turner, a deficiência no gene “homeobox” para baixa estatura ou idiopática. Para além destas indicações, a hormona pode também ser utilizada no tratamento da falência do crescimento em crianças com insuficiência renal crónica e em recém-nascidos demasiado pequenos para a idade

gestacional, na regulação do metabolismo em situações de síndrome do intestino curto, na caquexia relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida e na terapia de reposição em adultos com deficiência de GH. No entanto, outros usos podem ser adotados de um modo ilícito, como acontece no uso generalizado para construção do corpo de atletas (Furman, 2017c; Silva *et al.*, 2019).

Alguns exemplos de medicamentos aprovados em Portugal, contendo GH recombinante, estão representados na Tabela 7 (anexo 6), respetivamente das suas aplicações clínicas e nomes comerciais, apresentando-se todos na categoria de MSRM restrita segundo a alínea b) (Silva *et al.*, 2019).

A investigação e desenvolvimento de medicamentos à base de GH recombinante, atualmente, incide sobretudo na tentativa de aumentar a semi-vida da hormona em circulação, de modo a reduzir as administrações diárias necessárias para administrações semanais ou até mensais. Em estudo clínico encontra-se, por exemplo o TransCon, um pró-fármaco da hormona recombinante ligado a um transportador de ligação, para administração semanal (Silva *et al.*, 2019).

#### **7.3.4. Gonadotrofinas**

As gonodotrofinas são hormonas geradas essencialmente na hipófise anterior, incluindo a hormona folículo-estimulante (FSH do inglês Follicle-stimulating hormone), a hormona luteinizante (LH do inglês luteinizing hormone) e a gonadotrofina coriónica humana (hCG do inglês human chorionic gonadotropin). A FSH e a LH atuam nas gónadas, exercendo um papel importante na regulação da função reprodutiva e nas características sexuais, em contrapartida, a hCG tem o seu centro de ação durante a gravidez na mulher (Rajendra Kumar, 2018; Silva *et al.*, 2019).

No homem, a FSH participa na produção dos espermatozoides, regulando os estágios iniciais da espermatogénese, a LH participa na produção de testosterona e na espermiogénese, ou seja na maturação espermática e a hCG em conjunto com a FSH, estimula a síntese espermática, sendo usadas no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrópico. Na mulher, a FSH estimula a maturação do folículo ovariano, participa na síntese de estrogénio e glicosaminoglicanos e regula a função reprodutiva. Já a LH estimula a ovulação feminina de folículos maduros e, em conjunto com a FSH, envolve-se na conversão de androgénios em estrogénios. A hCG, é estruturada pela

mulher grávida, onde dispõe funções relevantes ao longo da fase inicial da gravidez e, por isso, é comumente usado em terapias de reprodução assistidas e no tratamento de algumas complicações de infertilidade nas mulheres. Além destes usos, a hCG pode ser utilizada ilicitamente por atletas com o objectivo de produzir testosterona (Silva *et al.*, 2019).

Inicialmente todas as hormonas FSH e LH usadas na terapêutica eram extraídas da urina de mulheres em menopausa e a hCG era obtido da urina de mulheres grávidas. Com o aumento do número de tratamentos de fertilidade, nos últimos anos, as quantidades extraídas disponíveis não eram suficiente e não suprimiam a procura. Assim sendo, iniciou-se a produção de gonadotrofinas humanas recombinantes ou análogos destas, em linhas celulares de mamíferos como por exemplo células de ovário de hamster chinês (CHO do inglês chinese hamster ovary cell), entre outras. Apesar dos avanços tecnológicos, ainda estão em uso clínico as gonadotrofinas urinárias. Na Tabela 8 (anexo 7) estão descritos diversos exemplos de gonadotrofinas recombinantes e seus análogos, aprovados pelas entidades reguladoras competentes, sob a condição de MSRM restrita de acordo a alínea b) exceto o Pergoveris® que segue a alínea c), com as respetivas aplicações clínicas e seus nomes comerciais (Silva *et al.*, 2019).

Este tipo de medicamentos biológicos possui diversas aplicações clínicas, tais como o tratamento de fertilidade de humanos e animais de gado, o tratamento da síndrome dos ovários policísticos, o tratamento de cancro de ovário e próstata, a prevenção de sintomas na pós-menopausa e a contraceção. Apenas a FSH recombinante possui biossimilares no mercado, no entanto um biossimilar à base de hCG recombinante está a ser desenvolvido. Este tem como indicação induzir a ovulação em doentes submetidos à disseminação intra-uterina, tendo resultados positivos na equivalência clínica do Ovitrelle®, podendo vir a ser uma alternativa futura ao medicamento de referência (Silva *et al.*, 2019; Rajendra Kumar, 2018).

Estas hormonas recombinantes são usadas na clínica sob formulações de administração injetável e por isso estes medicamentos possuem algumas desvantagens e limitações, nomeadamente nas múltiplas administrações invasivas, na falta de estabilidade e nos efeitos adversos, como por exemplo a síndrome de hiperestimulação ovariana. Assim sendo, a investigação e o desenvolvimento passam por conceber gonadotrofinas recombinantes de ação prolongada e estabilidade otimizada, de modo a alcançar perfis

farmacocinéticos aprimorados e a minimizar o número de administrações necessárias (Silva *et al.*, 2019).

### **7.3.5 Outras hormonas recombinantes**

Existem também outras hormonas recombinantes atualmente em uso clínico, são estas a hormona estimulante da tiroide (TSH do inglês *thyroid-stimulating hormone*) e a hormona paratiroideia (PTH do inglês *parathyroid hormone*) (Silva *et al.*, 2019).

A TSH possui uma estrutura similar à das gonadotrofinas, compreendendo uma subunidade  $\alpha$  e  $\beta$  e é produzida pela hipófise anterior. Tem como o seu alvo de ação a tiroide, que após ativada exerce diferentes funções, desde a captação de iodo à produção de triiodotironina (T<sub>3</sub> do inglês *triiodothyronine*) e tiroxina (T<sub>4</sub> do inglês *thyroxine*). Para além disso, a hormona TSH tem ação preventiva na apoptose das células da tiroide e no desenvolvimento e crescimento desta glândula. Esta hormona recombinante é obtida através de células CHO e posteriormente utilizada na terapêutica, com o objetivo de diagnosticar cancro da tiroide e de detetar cancros remanescentes em doentes pós-tiroidectomia (Silva *et al.*, 2019).

A hormona PTH é responsável pela regulação do metabolismo extracelular de fosfato e cálcio. Esta, nos rins, promove a síntese da vitamina D que conseqüentemente aumenta a absorção intestinal do cálcio e inibe a reabsorção a nível renal do fosfato. Deste modo, a PTH humana recombinante é usada no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e hipoparatiroidismo crónico em homens, sendo obtida industrialmente por *E.coli* (Silva *et al.*, 2019).

Atualmente, a via de administração subcutânea é a única dos medicamentos biológicos aprovados à base desta hormona, levando muitas das vezes à falta de adesão por parte doente. Assim sendo, outras vias de administração, como a nasal e a transdérmica, têm surgido em diversos estudos de desenvolvimento de medicamentos biológicos, como alternativa à via atualmente usada, em tratamentos para a osteoporose. No entanto, são necessários estudos *in vivo* para confirmar a eficácia e segurança destas novas vias. Na Tabela 9 (anexo 8) encontram-se exemplos destas hormonas recombinantes aprovadas em Portugal pelo Infarmed e consecutivamente pela EMA, seguido das suas respetivas aplicações clínicas e nomes comerciais. O Natpar<sup>®</sup> está apenas destinado a tratamento ambulatorio trata-se de um MSRM restrita de acordo com a alínea c), a sua utilização

pode produzir efeitos secundários muito graves, requerendo a determinação de uma receita exigida por um especialista e supervisão especial durante todo o tratamento. O Thyrogen® encontra-se sob uma prescrição médica restrita, MSRM restrita de acordo com a alínea b), destinados a patologias cujo o diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos especializados com meios de diagnóstico adequados (EMA, 2020bd; EMA, 2020cx).

#### **7.4. Hemoderivados**

As colheitas e transfusões de sangue são dos procedimentos mais comuns realizados em meio hospitalar. Destas podem ser extraídos produtos sanguíneos, que são essencialmente proteínas de interesse terapêutico, tais como glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e plasma (Shaz *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2019).

Este tipo de terapia de componentes permite que uma transfusão de sangue seja individualizada de acordo com as necessidades específicas de cada doente, como por exemplo, glóbulos vermelhos para anemias, plaquetas para trombocitopenia ou defeito qualitativo de plaquetas e ainda plasma para coagulopatia. Contudo, a quantidade disponível nem sempre é a suficiente e algumas questões de segurança põe em questão esta terapia. Sendo assim, várias proteínas sanguíneas terapêuticas são produzidas por técnicas de engenharia genética, incluindo fatores sanguíneos recombinantes, anticoagulantes e agentes trombolíticos (Shaz *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2019).

##### **7.4.1. Fatores de coagulação**

A coagulação é um processo natural e uma componente importante na defesa de um organismo. Neste processo, é produzido um coágulo, através de um mecanismo formado por plaquetas e proteínas chamadas de fatores de coagulação sanguínea, geralmente com o intuito de impedir a saída de sangue quando um vaso sanguíneo é danificado, mantendo-se no local do dano de modo a estabelecer-se a hemostasia. Esta é essencial pois certifica que a fluidez da corrente sanguínea e a integridade dos vasos sanguíneos estão em conformidade, caso contrário existe o risco de um mau equilíbrio resultar em hemorragia ou em trombose (Chamarthy, 2014; Cardenas *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2019).

Existem cerca de 12 fatores de coagulação diferentes que representam um papel importante na cascata de coagulação sanguínea. Um erro ou mutação genética na

expressão destes fatores e cofatores sanguíneos pode originar doenças, como é o caso da hemofilia. Assim sendo, os fatores de coagulação sanguínea são usados para o tratamento da hemofilia através da administração do fator em falta. Estes podem ser obtidos diretamente de doadores de sangue ou ter origem recombinante. No entanto, quando obtidos diretamente existe um elevado risco de transmissão de outras doenças e infeções, principalmente por vírus, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV do inglês *human immunodeficiency virus*) e as hepatites (Silva *et al.*, 2019).

A hemofilia é uma doença hemorrágica rara e usualmente hereditária, que reduz a capacidade normal de atuação do processo de coagulação sanguínea, podendo levar a graves consequências. Esta pode ser dividida em diferentes tipos, sendo os mais comuns a hemofilia A e a hemofilia B. A hemofilia A ocorre quando existe uma deficiência no fator VIII da coagulação, enquanto a hemofilia B é menos comum que a anterior e caracteriza-se pela deficiência de fator IX ou da sua anormalidade. A doença requer tratamento a longo prazo, embora nos dias de hoje qualquer doente com hemofilia possa ter um estilo de vida saudável com o tratamento e apoio adequado (Schrader *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2019).

Os medicamentos biológicos, aprovados em Portugal, à base destes fatores de coagulação recombinantes são todos MSRM restrita, conforme a alínea b), com a exceção do Obizur<sup>®</sup> que é MSRM restrita de acordo com a alínea a), e do Refixia<sup>®</sup> e do NovoThirteen<sup>®</sup> que seguem a alínea c), apresentando-se na Tabela 10 (anexo 9) com a sua respetiva aplicação clínica e nome comercial (Silva *et al.*, 2019).

Alguns fatores de coagulação apresentam um domínio Fc incorporado melhorando assim a terapêutica. Por exemplo, adicionar o domínio Fc ao fator IX aumenta o tempo de semi-vida e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica, como acontece com o eftrenonacog alfa recombinante e com o efmorococog alfa. Outros fatores podem se associar à albumina, como é o caso do albutrepenonacog alfa (fator IX humano), um medicamento órfão indicado para doentes com hemofilia B. Também existem fatores peguillados, como o fator VIII peguillado, onde a molécula de PEG aumenta o tempo de circulação do fator na rede sanguínea, melhorando a eficácia terapêutica (Silva *et al.*, 2019).

O fator VIIa recombinante humano (eptacog alfa) depende da vitamina K para ativar os fatores IX e X, essenciais para a hemostasia, de forma a manter o equilíbrio. Este é usado em doentes com hemofilia A e B, deficiência congénita do próprio fator e em um distúrbio hemorrágico raro, a trombastenia de Glanzmann. Já o vonicog alfa ou fator de von Willebrand recombinante é usado em doentes com a doença de von Willebrand, que consiste em um distúrbio hemorrágico, de modo a controlar hemorragias, quando a desmopressina não é eficaz. De acordo com vários estudos, o tratamento da doença deve ser realizado apenas com o vonicog alfa ou em combinação com o fator VIII recombinante. A andexanet alfa (Ondexxa<sup>®</sup>) está aprovada em Portugal com o objetivo de reverter os efeitos de dois anticoagulantes orais, ambos inibidores diretos do factor Xa, o apixabano (Eliquis<sup>®</sup>) e o rivaroxabano (Xarelto<sup>®</sup>), quando o seu efeito não é desejado (Silva *et al.*, 2019; EMA, 2020u; EMA, 2020di).

#### **7.4.2. Anticoagulantes**

Os anticoagulantes são uma classe de medicamentos caracterizada por prolongar a cascata da coagulação, com o objetivo de evitar o desenvolvimento de trombos e outras complicações de saúde. Inicialmente, a terapia com anticoagulantes consistia em antagonistas da vitamina K, como é o caso da varfarina, no entanto mais opções foram surgindo, encontrando-se agora disponíveis no mercado (Adams, 2014; Silva *et al.*, 2019; Dobesh and Stacy, 2019).

A varfarina, tal como a heparina, pertencem à classe dos anticoagulantes aprovados em Portugal e a sua farmacologia, farmacocinética e farmacodinâmica são complexas, o que faz com que surjam algumas interações medicamentosas e alimentares, devendo o seu uso ser cauteloso. Ambas estão indicadas na profilaxia e tratamento da trombose venosa e do tromboembolismo pulmonar. Inicialmente, a heparina era extraída de fígado suíno, o que trazia alguns inconvenientes, relacionados com o risco de reações imunológicas e contaminações. Atualmente, a maioria dos medicamentos comercializados desta classe contém enoxaparina sódica, ou seja, uma heparina de baixo peso molecular, produzida por despolimerização alcalina do éster benzílico da heparina extraída do intestino de suínos. Este derivado ativa a antitrombina III levando à inibição dos fatores de coagulação Xa e IIa, podendo também ser usado no tratamento e prevenção de trombose venosa, síndromes coronárias agudas, embolia pulmonar e na profilaxia de angina e enfarte do miocárdio (Adams, 2014; Silva *et al.*, 2019; Dobesh and Stacy, 2019; EMA, 2020an).

Existem alguns medicamentos biológicos e biossimilares aprovados em Portugal à base de enoxaparina sódica de origem não é recombinante, trata-se do Lovenox<sup>®</sup> e dos Inhixa<sup>®</sup>, Thorinane<sup>®</sup>, Crusia<sup>®</sup> e Enoxaparina Rovi<sup>®</sup>, respetivamente. Estes são indicados no tratamento e prevenção de várias condições associadas a coágulos sanguíneos, como trombose venosa, angina instável e enfartes do miocárdio. Estes são MSRM sem restrições sendo que o Lovenox<sup>®</sup> e Enoxaparina Rovi<sup>®</sup> podem ser disponibilizados na farmácia comunitária. Medicamentos biológicos com origem recombinante também existem nesta categoria, Refludan<sup>®</sup>, Revasc<sup>®</sup>, ATryn<sup>®</sup>, Xigris<sup>®</sup>, no entanto, todos eles se encontram revogados em Portugal, não se encontrando mais disponíveis no mercado (Silva *et al.*, 2019; EMA, 2020an; EMA, 2020cw).

### **7.4.3. Agentes trombolíticos**

A trombólise é um processo endógeno, onde agentes trombolíticos ou fibrinolíticos desfragmentam e dissolvem trombos e coágulos sanguíneos. Estes são responsáveis pela conversão do plasminogénio, uma glicoproteína sintetizada pelos rins, em plasmina, uma enzima ativa que estimula a degradação proteolítica da fibrina, resultando na dissolução e desintegração dos coágulos sanguíneos, melhorando e facilitando assim o fluxo sanguíneo do organismo. A ação dos agentes trombolíticos é sobretudo eficaz em coágulos recentes, pois os mais antigos estão extensamente polimerizados por fibrina, tornando mais difícil a trombólise. Assim, a sua taxa de sucesso é maior quando a administração é feita precocemente, após a identificação do trombo (Silva *et al.*, 2019; Hogan, 2015).

Os agentes trombolíticos são usados em diversas situações clínicas, como na terapêutica do tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, doença oclusiva arterial sistémica, acidente vascular cerebral isquémico e no enfarte agudo do miocárdio. São administrados via intravenosa e geram níveis suprafisiológicos de mediadores de plasminogénio exógenos, que irão causar a dissolução do trombo presente no organismo. Tendo em conta esta ação, muitos agentes trombolíticos recombinantes estão aprovados em Portugal, incluindo as enzimas alteplase, reteplase e tenecteplase, com os nomes comerciais de Actilyse<sup>®</sup>, Rapilysin<sup>®</sup>, Metalyse<sup>®</sup>, respetivamente. Estes diferem quanto à sua farmacocinética, especificidade com a fibrina, atividade trombolítica e resposta clínica (Hogan, 2015; Silva *et al.*, 2019).

A alteplase é usada no tratamento de enfarte agudo do miocárdio e no acidente vascular cerebral agudo, enquanto a tenecteplase e a reteplase estão indicadas no tratamento de doentes com suspeita ou após episódios de ataque cardíaco. No entanto, de todos os agentes trombolíticos, a reteplase é a molécula que origina melhores resultados clínicos, devido à sua semivida mais longa. Na Tabela 11 (anexo 10) estão representados os diferentes agentes trombolíticos existentes em Portugal, seguidos das suas aplicações terapêuticas e nomes comerciais. Todos estes são MSRM restrita segundo a alínea a) (Silva *et al.*, 2019).

### **7.5. Outras enzimas terapêuticas**

As enzimas representam uma função importante no ramo farmacêutico, sendo usadas em testes de diagnóstico e no tratamento de várias doenças e distúrbios, devido ao facto de serem moléculas com grande especificidade, afinidade e eficiência catalítica. São importantes em diversas reações químicas e biológicas e imprescindíveis em diversos processos bioquímicos do organismo. Tendo em conta estas propriedades, as enzimas são abundantemente utilizadas em diferentes terapêuticas e tratamentos, quer seja de forma isolada ou em conjunto (Kunamneni *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019).

Algumas enzimas são extraídas de fontes naturais, enquanto outras são produzidas através de técnicas de DNA recombinante com recurso a microrganismos hospedeiros. Estas últimas têm um rendimento maior em relação à quantidade de produto disponível e em relação à pureza, homogeneidade e facilidade de otimização do produto final. No entanto, quando são de fácil obtenção a partir da fonte natural, a sua origem recombinante é dispensada de modo a reduzir custos no produto final (Kunamneni *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2019).

Apenas algumas enzimas terapêuticas recombinantes estão aprovadas em Portugal, sendo amplamente utilizadas em diversas aplicações clínicas, como em terapias de reposição enzimática, quando existe alguma deficiência na enzima endógena ou a sua ausência, e como terapia adjuvante em certas doenças e complicações graves. Todas elas constam na Tabela 12 (anexo 11), e as suas aplicações clínicas e nomes comerciais (Silva *et al.*, 2019).

### **III. Conclusão**

A biotecnologia farmacêutica alcançou a ânsia que havia em inovar, de modo satisfazer as necessidades existentes no âmbito da saúde. A produção de medicamentos biológicos através de técnicas de engenharia genética constituiu um passo essencial para a inovação da medicina, sendo atualmente indispensável o uso destes medicamentos em muitas terapêuticas.

Com o término das patentes de alguns medicamentos biológicos, houve a oportunidade de se criarem medicamentos biossimilares. A sua existência veio revolucionar esta área havendo cada vez mais interesse no seu desenvolvimento e inovação. Nesse sentido, foram desenvolvidos os *biobetters*, que contem a mesma substância ativa que o medicamento biológico de referência, mas apresentam algumas melhorias ao nível molecular, tornando-se concorrentes no mercado dos biossimilares.

A maioria dos medicamentos biológicos são destinados ao tratamento de doenças graves para as quais outrora não existia um tratamento convencional ou tão específico, sendo que grande parte estão direcionados para o tratamento de doenças crónicas e para o tratamento de diversos tipos de cancro. O acesso a estes medicamentos tem vindo a adaptar-se às necessidades dos doentes e cada vez é mais facilitado, estando muitos deles disponíveis para dispensa em farmácia comunitária, proporcionando uma vantagem para o doente. Nesse sentido, seria uma mais valia implementar uma dinâmica de prescrição e de informação sobre os medicamentos biológicos aos doentes e profissionais de saúde, pois é importante a partilha de um conhecimento sólido sobre este tipo de medicamentos, de modo a obter confiança na sua utilização em qualquer tipo de terapêutica. Nem sempre os doentes recebem informação suficiente ou da forma mais compreensível, o que pode influenciar a adesão à terapêutica e os resultados clínicos, sendo a discussão em profundidade deste tema fundamental.

Em suma, o futuro da biotecnologia farmacêutica é muito promissor, a indústria e os investigadores têm diversas opções de descoberta relativamente aos biológicos, o que justifica as incalculáveis frentes de pesquisa e inovação existentes nos dias de hoje. O número de medicamentos biológicos aprovados e comercializados, atualmente, em Portugal é grande e está em constante atualização. Entre estes, as classes com maior

número de medicamentos aprovados são as dos fatores de crescimento, das hormonas e dos fatores de coagulação.

#### **IV. Referências**

- Adams, H. P. (2014). Anticoagulant Treatment. *In: Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. Oxford, Academic Press, pp. 214-218.
- Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., *et al.* (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127 (3), pp. 701-721.e770.
- Ali, S. and Karakitsos, D. (2019). Clinical Pharmacists as Principal Investigators in Clinical Trials. *In: Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy*. Oxford, Elsevier, pp. 81-93.
- Anour, R. (2014). Biosimilars versus ‘biobetters’—a regulator’s perspective. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 3 (4), pp. 166-167.
- Atzeni, F. and Sarzi-Puttini, P. (2013). Tumor Necrosis Factor. *In: Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*. San Diego, Academic Press, pp. 229-231.
- Baeshen, N. A., Baeshen, M. N., Sheikh, A., *et al.* (2014). Cell factories for insulin production. *Microbial cell factories*, 13, pp. 141-141.
- Barata, L. T. (2017). Conceitos subjacentes à utilização dos medicamentos biológicos. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 25, pp. 157-164.
- BIO, B. I. O. (2019). *How do Drugs and Biologics Differ?* [Em linha]. Disponível em <https://www.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ> [Consultado em 23/11/2019].
- Cardenas, J. C., Rein-Smith, C. M. and Church, F. C. (2016). Overview of Blood Coagulation and the Pathophysiology of Blood Coagulation Disorders. *In: Encyclopedia of Cell Biology*. Waltham, Academic Press, pp. 714-722.
- Cavagnaro, J. (2015). Considerations for the Preclinical Safety Evaluation of Biopharmaceuticals☆. *In: Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, pp. 29-51.
- Cave, J. (2009). So, what exactly is a cytokine? *BMJ journals*, 47 (8), pp. 89-91.

Chamarthy, S. (2014). Normal Coagulation and Hemostasis. *In: Pathobiology of Human Disease*. San Diego, Academic Press, pp. 1544-1552.

Corp, B. I. (2018). *Recombinant Hormones* [Em linha]. Disponível em <https://www.biologicscorp.com/product/hormones/> [Consultado em 30/04/2020].

Degrave, W. M. S. and Mendonça-Lima, L. (2017). 3 - Interferons. *In: Current Developments in Biotechnology and Bioengineering*. Elsevier, pp. 51-70.

Dembic, Z. (2015). Chapter 6 - Cytokines of the Immune System: Interleukins. *In: The Cytokines of the Immune System*. Amsterdam, Academic Press, pp. 143-239.

Dobesh, P. P. and Stacy, Z. A. (2019). Chapter 2 - Pharmacology of Oral Anticoagulants. *In: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*. Elsevier, pp. 11-34.

DRE. (2016). *Portaria n.º 48/2016* [Em linha]. Disponível em [https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p\\_auth=VXXe2Bfc](https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p_auth=VXXe2Bfc) [Consultado em 18/03/2020].

Dunn, L., Flatley, C. and Kumar, S. (2018). Changes in maternal placental growth factor levels during term labour. *Placenta*, 61, pp. 11-16.

Ekmekcioglu, S., Kurzrock, R. and Grimm, E. A. (2015). 57 - Hematopoietic Growth Factors and Cytokines. *In: The Molecular Basis of Cancer (Fourth Edition)*. Philadelphia, Content Repository Only!, pp. 789-808.e784.

EMA. (2015). *Increlex* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/increlex-epar-summary-public\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/increlex-epar-summary-public_pt.pdf) [Consultado em 28/04/2020].

EMA. (2019). *European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for similar biological medicinal products applications* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-similar-biological-medicinal_en.pdf) [Consultado em 08/11/2019].

EMA. (2020a). *Resumo das características do medicamento (Abseamed, INN-epoetin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abseamed-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abseamed-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 17/09/2020].

EMA. (2020b). *Resumo das características do medicamento (Accofil, INN filgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 17/09/2020].

EMA. (2020c). *Resumo das características do medicamento (Actrapid, INN-insulin human)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actrapid-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actrapid-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020d). *Resumo das características do medicamento (ADVATE, INN-octocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020e). *Resumo das características do medicamento (ADYNOVI, INN-rurioctocog alfa pegol)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020f). *Resumo das características do medicamento (AFSTYLA, INN-lonocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afstyla-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 29/07/2020].

EMA. (2020g). *Resumo das características do medicamento (Aldurazyme; INN-laronidase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 25/08/2020].

EMA. (2020h). *Resumo das características do medicamento (ALPROLIX, INN-eftrenonacog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alprolix-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020i). *Resumo das características do medicamento (Apidra, INN-insulin glulisina)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020j). *Resumo das características do medicamento (Aranesp, INN-darbepoetin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020k). *Resumo das características do medicamento (Avonex, INN-Interferon Beta-1a)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020l). *Resumo das características do medicamento (Baqsimi, INN-glucagon)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baqsimi-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 20/09/2020].

EMA. (2020m). *Resumo das características do medicamento (Bemfola, INN-follitropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bemfola-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bemfola-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020n). *Resumo das características do medicamento (BeneFIX, INN-nonacog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benefix-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benefix-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020o). *Resumo das características do medicamento (Beromun, INN-tasonermin)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beromun-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beromun-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020p). *Resumo das características do medicamento (Betaferon, INN-recombinant interferon beta-1b)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020q). *Resumo das características do medicamento (Binocrit, INN-epoetin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 12/09/2020].

EMA. (2020r). *Resumo das características do medicamento (Biopoin, INN-epoetin theta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biopoin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/biopoin-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 17/09/2020].

EMA. (2020s). *Resumo das características do medicamento (Cerezyme, INN-imiglucerase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cerezyme-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cerezyme-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 26/08/2020].

EMA. (2020t). *Resumo das características do medicamento (Elaprase, INN-idursulfase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 25/08/2020].

EMA. (2020u). *Resumo das características do medicamento (Eliquis, INN-apixaban)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 29/08/2020].

EMA. (2020v). *Resumo das características do medicamento (ELOCTA, INN-efmoroctocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elocta-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020w). *Resumo das características do medicamento (Elonva, INN-corifollitropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elonva-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elonva-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020x). *Resumo das características do medicamento (Epoetin alfa HEXAL, INN-epoetin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epoetin-alfa-hexal-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epoetin-alfa-hexal-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 12/07/2020].

EMA. (2020y). *Resumo das características do medicamento (Eporatio, INN-epoetin theta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eporatio-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eporatio-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020z). *Resumo das características do medicamento (Extavia, INN-recombinant interferon beta-1b)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 24/08/2020].

EMA. (2020aa). *Resumo das características do medicamento (Fabrazyme, INN-agalsidase beta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 24/08/2020].

EMA. (2020ab). *Resumo das características do medicamento (Fasturtec; INN-rasburicase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasturtec-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasturtec-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 26/08/2020].

EMA. (2020ac). *Resumo das características do medicamento (Fiasp, INN-insulin aspart)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020ad). *Resumo das características do medicamento (Filgrastim HEXAL, INN-filgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filgrastim-hexal-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filgrastim-hexal-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020ae). *Resumo das características do medicamento (FORSTEO, INN-teriparatide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 08/07/2020].

EMA. (2020af). *Resumo das características do medicamento (Fulphila, INN-Pegfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fulphila-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fulphila-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020ag). *Resumo das características do medicamento (GONAL-f, INN-folitropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gonal-f-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/020].

EMA. (2020ah). *Resumo das características do medicamento (Grastofil, INN-filgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/grastofil-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/grastofil-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 17/09/2020].

EMA. (2020ai). *Resumo das características do medicamento (grasustek, INN- Pegfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/grasustek-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/grasustek-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020aj). *Resumo das características do medicamento (Humalog, INN-insulin lispro)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020ak). *Resumo das características do medicamento (Iblias, INN- Octocog Alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iblias-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iblias-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 25/07/2020].

EMA. (2020al). *Resumo das características do medicamento (IDELVION, INN- albutrepenonacog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idelvion-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020am). *Resumo das características do medicamento (Increlex, INN- mecasermin)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/increlex-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/increlex-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020an). *Resumo das características do medicamento (Inhixa, INN-enoxaparin sodium)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inhixa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inhixa-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 22/08/2020].

EMA. (2020ao). *Resumo das características do medicamento (Insulatard, INN-insulin human)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 05/07/2020].

EMA. (2020ap). *Resumo das características do medicamento (Jivi, INN- damoctocog alfa pegol)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jivi-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020aq). *Resumo das características do medicamento (Kineret, INN-anakinra)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020ar). *Resumo das características do medicamento (Kogenate Bayer, INN-Octocog Alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kogenate-bayer-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kogenate-bayer-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 29/07/2020].

EMA. (2020as). *Resumo das características do medicamento (Kovaltry, INN- Octocog Alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kovaltry-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kovaltry-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 29/07/2020].

EMA. (2020at). *Resumo das características do medicamento (Lamzede, INN-velmanase alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 26/08/2020].

EMA. (2020au). *Resumo das características do medicamento (Lantus, INN-insulin glargine)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 05/07/2020].

EMA. (2020av). *Resumo das características do medicamento (Levemir, INN-insulin detemir)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020aw). *Resumo das características do medicamento (LIPROLOG, INN-insulin lispro)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/liprolog-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/liprolog-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020ax). *Resumo das características do medicamento (Lonquex, INN-lipegfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020ay). *Resumo das características do medicamento (Luveris, INN-lutropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luveris-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luveris-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020az). *Resumo das características do medicamento (Metalyse, INN-Tenecteplase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/metalyse-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/metalyse-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 30/07/2020].

EMA. (2020ba). *Resumo das características do medicamento (MIRCERA, INN-methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mircera-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mircera-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 08/07/2020].

EMA. (2020bb). *Resumo das características do medicamento (Movymia, INN-teriparatide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/movymia-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/movymia-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 08/07/2020].

EMA. (2020bc). *Resumo das características do medicamento (Naglazyme, INN-galsulfase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 25/08/2020].

EMA. (2020bd). *Resumo das características do medicamento (Natpar, INN-parathyroid hormone)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/natpar-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/natpar-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 08/07/2020].

EMA. (2020be). *Resumo das características do medicamento (NeoRecormon, INN-epoetin beta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neorecormon-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neorecormon-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020bf). *Resumo das características do medicamento (Neulasta, INN-pegfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020bg). *Resumo das características do medicamento (Nivestim, INN-filgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nivestim-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nivestim-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/07/2020].

EMA. (2020bh). *Resumo das características do medicamento (NovoEight, INN-turoctocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoeight-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoeight-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 29/07/2020].

EMA. (2020bi). *Resumo das características do medicamento (NovoRapid, INN-insulin aspart)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novorapid-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020bj). *Resumo das características do medicamento (NovoSeven, INN-eptacog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoseven-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novoseven-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 29/07/2020].

EMA. (2020bk). *Resumo das características do medicamento (NovoThirteen, INN-catridecacog)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novothirteen-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novothirteen-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020bl). *Resumo das características do medicamento (NutropinAq, INN-Somatropin)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nutropinaq-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nutropinaq-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020bm). *Resumo das características do medicamento (Nuwiq, INN-simoctocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuwiq-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuwiq-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020bn). *Resumo das características do medicamento (Obizur, INN Susoctocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/obizur-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020bo). *Resumo das características do medicamento (Omnitrope, INN-somatropin)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omnitrope-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/omnitrope-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020bp). *Resumo das características do medicamento (Oncaspar, INN-pegaspargase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oncaspar-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oncaspar-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 24/08/2020].

EMA. (2020bq). *Resumo das características do medicamento (Ondexxya, INN-andexanet alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020br). *Resumo das características do medicamento (Ovaleap, INN-follitropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovaleap-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovaleap-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020bs). *Resumo das características do medicamento (Ovitrelle, INN-choriogonadotropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovitrelle-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ovitrelle-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020bt). *Resumo das características do medicamento (Oxervate, INN-cenegermín)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxervate-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxervate-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020bu). *Resumo das características do medicamento (Ozempic, INN-semaglutide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 30/06/2020].

EMA. (2020bv). *Resumo das características do medicamento (Pegasys, INN-peginterferon alfa-2a)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020bw). *Resumo das características do medicamento (PegIntron, INN-Peginterferon alfa-2b)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegintron-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegintron-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020bx). *Resumo das características do medicamento (Pelgraz, INN-pegfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pelgraz-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pelgraz-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020by). *Resumo das características do medicamento (Pelmeg, INN-Pegfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pelmeg-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pelmeg-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020bz). *Resumo das características do medicamento (Pergoveris, INN-follitropin alfa and lutropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pergoveris-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pergoveris-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020ca). *Resumo das características do medicamento (Plegridy, INN-peginterferon beta-1a)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plegridy-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020cb). *Resumo das características do medicamento (Protaphane, INN-insulin human)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protaphane-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protaphane-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020cc). *Resumo das características do medicamento (Puregon, INN-follitropin beta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020cd). *Resumo das características do medicamento (Rapilysin, INN-reteplase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapilysin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rapilysin-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 30/07/2020].

EMA. (2020ce). *Resumo das características do medicamento (Ratiograstim, INN-filgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ratiograstim-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ratiograstim-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020cf). *Resumo das características do medicamento (Rebif, Interferon beta-1a)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020cg). *Resumo das características do medicamento (Refacto AF, INN-moroctocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refacto-af-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refacto-af-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020ch). *Resumo das características do medicamento (Refixia, INN-nonacog beta pegol)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/refixia-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020ci). *Resumo das características do medicamento (REKOVELLE, INN-follitropin delta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekovellet-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekovellet-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020cj). *Resumo das características do medicamento (Replagal, INN-agalsidase alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 24/08/2020].

EMA. (2020ck). *Resumo das características do medicamento (Retacrit, INN-epoetin zeta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retacrit-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retacrit-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020cl). *Resumo das características do medicamento (REVESTIVE; INN-teduglutide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revestive-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revestive-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 30/06/2020].

EMA. (2020cm). *Resumo das características do medicamento (RIXUBIS, nonacog gamma)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixubis-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixubis-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020cn). *Resumo das características do medicamento (Rybelsus, INN-semaglutide)* [Em linha]. Disponível em

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 20/09/2020].

EMA. (2020co). *Resumo das características do medicamento (Ryzodeg, INN-insulin degludec / insulin aspart)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryzodeg-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryzodeg-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020cp). *Resumo das características do medicamento (Saxenda, INN-liraglutide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020cq). *Resumo das características do medicamento (Semglee, INN-insulin glargine)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020cr). *Resumo das características do medicamento (SILAPO, INN-Epoetin zeta)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/silapo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/silapo-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020cs). *Resumo das características do medicamento (Spectrila, INN-asparaginase)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spectrila-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spectrila-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 24/08/2020].

EMA. (2020ct). *Resumo das características do medicamento (Suliqua, INN- insulin glargine, lixisenatide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020cu). *Resumo das características do medicamento (Terrosa INN-teriparatide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/terrosa-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/terrosa-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 08/07/2020].

EMA. (2020cv). *Resumo das características do medicamento (Tevagrastim, INN-filgrastim)* [Em linha]. Disponível em

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tevagrastim-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tevagrastim-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020cw). *Resumo das características do medicamento (Thorinane, INN-enoxaparin sodium)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thorinane-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thorinane-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/06/2020].

EMA. (2020cx). *Resumo das características do medicamento (Thyrogen; INN-Thyrotropin alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thyrogen-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thyrogen-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 08/07/2020].

EMA. (2020cy). *Resumo das características do medicamento (Toujeo, INN - Insulin glargine)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 13/07/2020].

EMA. (2020cz). *Resumo das características do medicamento (Tresiba, INN-insulin degludec)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020da). *Resumo das características do medicamento (Trulicity, INN-dulaglutide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 30/06/2020].

EMA. (2020db). *Resumo das características do medicamento (Udenyca, INN-pepfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/udenyca-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/udenyca-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020dc). *Resumo das características do medicamento (VEYVONDI, INN - vonicog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020dd). *Resumo das características do medicamento (Victoza, INN-liraglutide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 30/06/2020].

EMA. (2020de). *Resumo das características do medicamento (Vihuma, INN-simoctocog alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vihuma-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vihuma-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 15/08/2020].

EMA. (2020df). *Resumo das características do medicamento (Vimizim, INN-elosulfase alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimizim-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimizim-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 24/08/2020].

EMA. (2020dg). *Resumo das características do medicamento (ViraferonPeg (clone PegIntron), INN-Peginterferon alfa-2b)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viraferonpeg-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viraferonpeg-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 02/07/2020].

EMA. (2020dh). *Resumo das características do medicamento (VPRIV, INN-velaglucerase alfa)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vpriv-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vpriv-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 26/08/2020].

EMA. (2020di). *Resumo das características do medicamento (Xarelto, INN-rivaroxaban)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 29/08/2020].

EMA. (2020dj). *Resumo das características do medicamento (Xultophy, INN-insulin degludec/liraglutide)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xultophy-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 01/07/2020].

EMA. (2020dk). *Resumo das características do medicamento (Zarzio, INN-filgrastim)* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zarzio-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zarzio-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA. (2020dl). *Resumo das características do medicamento (Ziextenzo, INN-pegfilgrastim)* [Em linha]. Disponível em

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ziextenzo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ziextenzo-epar-product-information_pt.pdf) [Consultado em 14/07/2020].

EMA and European Commission. (2019). *Medicamentos biossimilares na UE, Guia informativo para profissionais de saúde* [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_pt.pdf) [Consultado em 11/12/2019].

Esparteiro, J. (2016). *Medicamentos Biossimilares - Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado* [Em linha]. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios\\_de\\_Especialidade/Titulo\\_Especialidade/Especialidade\\_AR/Especialistas\\_Anteriores/2016/2016\\_Joana\\_Esparteiro.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2016/2016_Joana_Esparteiro.pdf) [Consultado em 21/12/2019].

EURODIS. (2020). *Os “Medicamentos Orfãos”* [Em linha]. Disponível em <https://www.eurordis.org/pt-pt/medicamentos-orfaos> [Consultado em 23/01/2020].

EuropaBio. (2020). *Guide on Biosimilars in Europe When Science Meets Policy* [Em linha]. Disponível em [https://www.europabio.org/sites/default/files/europabio\\_guide\\_to\\_biosimilars\\_europe\\_2014.pdf](https://www.europabio.org/sites/default/files/europabio_guide_to_biosimilars_europe_2014.pdf) [Consultado em 20/01/2020].

European Commission. (2013). *O que precisa saber sobre medicamentos biossimilares* [Em linha]. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Documento+informativo+de+consenso+sobre+biossimilares\\_0.pdf/dc4a6def-bc69-444f-a597-2e1c5e6bb75f?version=1.0](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Documento+informativo+de+consenso+sobre+biossimilares_0.pdf/dc4a6def-bc69-444f-a597-2e1c5e6bb75f?version=1.0) [Consultado em 17/11/2019].

FDA. (2019). *Biological Product Definitions* [Em linha]. Disponível em <https://www.fda.gov/media/108557/download> [Consultado em 08/11/2019].

Fleetwood, A. J., Achuthan, A. and Hamilton, J. A. (2016). Colony Stimulating Factors (CSFs). In: *Encyclopedia of Immunobiology*. Oxford, Academic Press, pp. 586-596.

Furman, B. L. (2017a). Glucagon☆. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, pp. 1-4

Furman, B. L. (2017b). Insulins☆. *In: Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, pp. 1-4

Furman, B. L. (2017c). Somatotropin☆. *In: Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, pp. 1-4

GaBI.Online. (2011). *Biosimilars or biobetters—what does the future hold* [Em linha]. Disponível em <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilars-or-biobetters-what-does-the-future-hold> [Consultado em 22/12/2019].

Harlan, W. R. (2017). Clinical Trials. *In: International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*. Oxford, Academic Press, pp. 62-70.

Healthcare.curated. (2017). *Biobetters – why there is a need for them* [Em linha]. Disponível em <https://healthcarecurated.com/innovation/med-tech/biobetters-why-there-is-a-need-for-them/> [Consultado em 22/12/2019].

Hogan, D. F. (2015). Chapter 169 - Thrombolytic Agents. *In: Small Animal Critical Care Medicine (Second Edition)*. St. Louis, W.B. Saunders, pp. 889-892.

IAPO. (2020). *Medicamentos biológicos e biossimilares, Ficha informativa 4: Farmacovigilância* [Em linha]. Disponível em [https://www.iapoamericas.org/sites/default/files/files/IAPO\\_Biosimilars\\_Factsheet\\_4\\_PT.pdf](https://www.iapoamericas.org/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Factsheet_4_PT.pdf) [Consultado em 25/01/2020].

Infarmed. (2016a). *Autorização de introdução no mercado* [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado> [Consultado em 30/01/2020].

Infarmed. (2016b). *Medicamentos biossimilares* [Em linha]. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1\\_Orienta%ff%ff%ff%ffes\\_CNFT\\_Completa\\_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/1_Orienta%ff%ff%ff%ffes_CNFT_Completa_Final.pdf/bd4475fc-147b-4254-a546-03b8cd63efff) [Consultado em 24/10/2019].

Infarmed. (2016c). *Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM)* [Em linha]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos->

uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos\_de\_aim  
[Consultado em 30/01/2020].

Infarmed. (2020). *Prontuário Terapêutico - Eritropoetinas* [Em linha]. Disponível em <http://m.infarmed.pt/prontuario/Indice.aspx?t=t&c=532> [Consultado em 21/04/2020].

Infomed. (2020). *Resumo das características do medicamento* [Em linha]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Consultado em 20/09/2020].

INTERFARMA (2012). *Entendendo os Medicamentos Biológicos*. pp.1-26.

International Alliance of Patient's Organizations. (2013). *Relatório informativo sobre medicamentos biológicos e biossimilares* [Em linha]. Disponível em [https://www.iapoamericas.org/sites/default/files/files/IAPO\\_Biosimilars\\_Briefing\\_Paper\\_PT.pdf](https://www.iapoamericas.org/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Briefing_Paper_PT.pdf) [Consultado em 20/01/2020].

Jozala, A. F., Geraldes, D. C., Tundisi, L. L., *et al.* (2016). Biopharmaceuticals from microorganisms: from production to purification. *Brazilian Journal of Microbiology*, 47, pp. 51-63.

Kato, T. (2016). Chapter 35 - Hematopoietic Growth Factors. *In: Handbook of Hormones*. San Diego, Academic Press, pp. 314-e335-312.

Kemp, D. M. and Habener, J. F. (2018). Glucagon and Glucagon-Like Peptides☆. *In: Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*. Oxford, Academic Press, pp. 555-560.

Kunamneni, A., Ogaugwu, C. and Goli, D. (2018). Chapter 15 - Enzymes as therapeutic agents. *In: Enzymes in Human and Animal Nutrition*. Academic Press, pp. 301-312.

Letter, T. P. (2020). *First oral biologic Rybelsus continues to gather pace* [Em linha]. Disponível em <https://www.thepharmaletter.com/article/first-oral-biologic-rybelsus-continues-to-gather-pace> [Consultado em 20/09/2020].

Mole, D. R. and Ratcliffe, P. J. (2018). Chapter 11 - Erythropoietin: An Historical Overview of Physiology, Molecular Biology, and Gene Regulation. *In: Textbook of Nephro-Endocrinology (Second Edition)*. Academic Press, pp. 189-205.

Mondal, D. (2016). Pegylated Interferon Alpha-2b. *In: Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, pp.1-4.

Orphanet. (2010). *Sobre medicamentos órfãos* [Em linha]. Disponível em <http://www.orpha.net/national/PT-PT/index/sobre-medicamentos-%C3%B3rf%C3%A3os/> [Consultado em 23/01/2020].

Pritchard, C. (2013). Epidermal Growth Factor. *In: Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*. San Diego, Academic Press, pp. 497-499.

Rajendra Kumar, T. (2018). Gonadotropins. *In: Encyclopedia of Reproduction (Second Edition)*. Oxford, Academic Press, pp. 130-136.

Sahoo, N., Choudhury, K. and Manchikanti, P. (2009). Manufacturing of Biodrugs. *BioDrugs*, 23 (4), pp. 217-229.

Sambandan, G. and Turcu-Stiolica, A. (2019). Chapter 23 - Clinical Trials. *In: Clinical Pharmacy Education, Practice and Research*. Elsevier, pp. 323-344.

Sassi, A. B., Nagarkar, R. and Hamblin, P. (2015). Chapter 9 - Biobetter Biologics. *In: Novel Approaches and Strategies for Biologics, Vaccines and Cancer Therapies*. San Diego, Academic Press, pp. 199-217.

Schrader, J., White, M., Silberstein, P., *et al.* (2015). Hemophilia☆. *In: Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, pp.1-4.

Shaz, B. H., Hillyer, C. D. and Karp, J. K. (2014). Blood Products. *In: Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, pp.1-5.

Sherbet, G. V. (2011). 6 - The Platelet-Derived Growth Factor Family. *In: Growth Factors and Their Receptors in Cell Differentiation, Cancer and Cancer Therapy*. London, Elsevier, pp. 71-79.

Silva, A. C., Costa, C. P., Almeida, H., *et al.* (2019). Hormones, Blood Products, and Therapeutic Enzymes. *In: Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. pp 1-39.

Silva, A. C. and Sousa Lobo, J. M. (2019). Cytokines and Growth Factors. *In: Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 1-27.

Smales, C. M. and Masterton, R. J. (2011). 5.39 - Biopharmaceutical Development. *In: Comprehensive Biotechnology (Second Edition)*. Burlington, Academic Press, pp. 489-498.

Tibbitts, J., Cavagnaro, J. A., Haller, C. A., *et al.* (2010). Practical approaches to dose selection for first-in-human clinical trials with novel biopharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 58 (2), pp. 243-251.

Verma, A. S., Agrahari, S., Rastogi, S., *et al.* (2011). Biotechnology in the realm of history. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 3 (3), pp. 321-323.

Wallach, D. and Kovalenko, A. (2016). Roles of TNF and Other Members of the TNF Family in the Regulation of Innate Immunity. *In: Encyclopedia of Immunobiology*. Oxford, Academic Press, pp. 454-465.

Wang, C., Liu, Y. and He, D. (2019). Diverse effects of platelet-derived growth factor-BB on cell signaling pathways. *Cytokine*, 113, pp. 13-20.

X'PROCHEM. (2020). *Imagine Endotoxin-Free Biosimilars We call them "Biobetters"* [Em linha]. Disponível em <https://xprochem.com/reinventing-biosimilar/> [Consultado em 14/09/2020].

Zand, M. and Narasu, M. (2013). A review article Biotechnology Applications in Medicine. *International Research Journal of Applied and Basic Sciences*, 4 (9), pp. 2557-2563.

Zieliński, M., Romanik-Chruścielewska, A., Mikiewicz, D., *et al.* (2019). Expression and purification of recombinant human insulin from E. coli 20 strain. *Protein Expression and Purification*, 157, pp. 63-69.

V Anexos

Anexo 1

Tabela 2: Exemplos de diferentes tipos de citocinas recombinantes, aplicações clínicas e nomes dos medicamentos biológicos correspondentes autorizados em Portugal

(adaptado de Silva A.C., Lobo J.M.S. 2019).

<b>Tipo de citocina</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>INF-<math>\alpha</math></b>	Hepatite C crónica;	<b>ViraferonPeg<sup>®</sup></b> (Peginterferão alfa-2b) <b>PegIntron<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020dg)  (EMA, 2020bw)
	Hepatite B e C crónica;	<b>Pegasys<sup>®</sup></b> (Peginterferão alfa-2a)	(EMA, 2020bv)
<b>INF-<math>\beta</math></b>	Esclerose múltipla;	<b>Betaferon<sup>®</sup></b> (Interferão beta-1b) <b>Avonex<sup>®</sup></b> (Interferão beta-1a) <b>Rebif<sup>®</sup></b> (Interferão beta-1a) <b>Plegridy<sup>®</sup></b> (Peginterferão beta-1a) <b>Extavia<sup>®</sup></b> (Interferão beta-1b)	(EMA, 2020p)  (EMA, 2020k)  (EMA, 2020cf)  (EMA, 2020ca)  (EMA, 2020z)
<b>Antagonista do receptor IL-1</b> (Anacinra)	Artrite reumatóide; Síndromes febris periódicas autoinflamatórias; Síndromes periódicas associadas à criopirina;	<b>Kineret<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020aq)

	Febre mediterrânica familiar; Doença de Still;		
<b>TNF-<math>\alpha</math>-1a</b> (Tasonermina )	Adjuvante em cirurgia para a remoção subsequente de um tumor, prevenindo ou retardando a amputação; Tratamento paliativo em sarcomas das partes moles irresecáveis dos membros;	<b>Beromun<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020o)

**Anexo 2**

Tabela 3: Exemplos de diferentes tipos de fatores de crescimento hematopoiéticos (HGFs), aplicações clínicas e medicamentos biológicos e biossimilares respetivos, autorizados em Portugal (adaptado de Silva and Sousa Lobo, 2019).

<b>Tipo de HGF</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Epoetina alfa</b>	Anemia causada por vários distúrbios;	<b>Eporex<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)
		<b>Epoetin Alfa</b>	(EMA, 2020x)
		<b>Hexal<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(EMA, 2020a)
		<b>Abseamed<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(EMA, 2020q)
<b>Epoetina beta</b>	Anemia originada por insuficiência renal crónica ou por neoplasias não-mielóides pós-quimioterapia;	<b>NeoRecormon<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020be)
		<b>Mircera<sup>®</sup></b> (Metoxipolietilenoglicol-epoetina beta)	(EMA, 2020ba)
<b>Epoetina theta</b>	quimioterapia;	<b>Eporatio<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020y)
		<b>Biopoin<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020r)
<b>Epoetina zeta</b>	Anemia causada por vários distúrbios;	<b>Silapo<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(EMA, 2020cr)
		<b>Retacrit<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(EMA, 2020ck)
<b>Darbepoetina alfa</b>	Anemia originada por insuficiência renal ou por quimioterapia mielossupressora;	<b>Aranesp<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020j)

<p><b>G-CSF</b> (fator estimulador de colónias de granulócitos) ou filgrastim</p>	<p>Neutropenia e prevenção de neutropenia febril em doentes recebendo quimioterapia mielossupressora ou pacientes submetidos a quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea; Redução de efeitos graves da neutropenia em pacientes com neutropenia congénita, cíclica ou idiopática;</p>	<p><b>Neupogen</b><sup>®</sup> <b>Tevagrastim</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Zarzio</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Ratiograstim</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Nivestim</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Filgrastim Hexal</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Accofil</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Grastofil</b><sup>®</sup> (Biossimilar)</p>	<p>(Infomed, 2020) (EMA, 2020cv) (EMA, 2020dk) (EMA, 2020ce) (EMA, 2020bg) (EMA, 2020ad) (EMA, 2020b) (EMA, 2020ah)</p>
<p><b>G-CSF</b> (fator estimulador de colónias de granulócitos) ou pegfilgrastim</p>	<p>Neutropenia e prevenção de neutropenia febril em pacientes recebendo quimioterapia mielossupressora ou pacientes submetidos a quimioterapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea;</p>	<p><b>Neulasta</b><sup>®</sup> <b>Lonquex</b><sup>®</sup> <b>Ziextenzo</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Pelgraz</b><sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Pelmeg</b><sup>®</sup></p>	<p>(EMA, 2020bf) (EMA, 2020ax) (EMA, 2020dl) (EMA, 2020bx) (EMA, 2020by)</p>

	Redução dos efeitos graves da neutropenia em pacientes com neutropenia congénita, cíclica ou idiopática;	(Biossimilar) <b>Udenyca</b> <sup>®</sup> <b>Fulphila</b> <sup>®</sup> (Biossimilar) <b>Grasustek</b> <sup>®</sup> (Biossimilar)	(EMA, 2020db)  (EMA, 2020af)  (EMA, 2020ai)
--	--	---	---

### **Anexo 3**

Tabela 4: Tipos de fatores de crescimento, aplicações clínicas e nomes comerciais dos medicamentos biológicos respetivos autorizados em Portugal (adaptado de Silva and Sousa Lobo, 2019).

<b>Tipo de fator de crescimento</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>IGF-I</b> (fator de crescimento semelhante à insulina-I) ou mecasermina	Deficiência grave do fator IGF-I;	<b>Increlex<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020am)
<b>NGF</b> (fator de crescimento nervoso) ou cenegermina	Queratite neurotrófica moderada (defeito epitelial persistente) ou grave (úlceras da córnea) em adultos;	<b>Oxervate<sup>®</sup></b> (medicamento órfão)	(EMA, 2020bt)

**Anexo 4**

Tabela 5: Diferentes tipos de insulina e seus análogos, e os seus respetivos nomes comerciais autorizados em Portugal (adaptado de Silva *et al* 2019).

<b>Duração de Ação</b>	<b>Tipo de insulina</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
Ação curta ou ação rápida	<b>Insulina humana</b>	<b>Humulin<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)
		<b>Insuman<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)
		<b>Actrapid<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020c)
	<b>Insulina lispro</b>	<b>Humalog<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020aj)
		<b>Liprolog<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020aw)
		<b>Insulina lispro Sanofi<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(Infomed, 2020)
		<b>Lyumjev<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)
	<b>Insulina aspártico</b> (solúvel)	<b>NovoRapid<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020bi)
		<b>Fiasp<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020ac)
	<b>Insulina glulisina</b>	<b>Apidra<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020i)
Ação longa ou ação lenta	<b>Insulina humana</b>	<b>Protaphane<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cb)
	<b>Insulina glargina</b> (Insulina glargina + Lixisenatido)	<b>Lantus<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020au)
		<b>Toujeo<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cy)
		<b>Suliqua<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020ct)
	<b>Abasaglar<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)	

		(Biossimilar) <b>Semglee<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(EMA, 2020cq)
	<b>Insulina detemir</b>	<b>Levemir<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020av)
	<b>Insulina degludec</b>	<b>Tresiba<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cz)
	<b>Insulina degludec + Liraglutido</b>	<b>Xultophy<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020dj)
Ação intermediária, ação dupla ou ação longa combinada com ação rápida	<b>Insulina humana</b> (solúvel + isofânica)	<b>Actraphane<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)
	<b>Insulina humana</b> (isofânica)	<b>Mixtard<sup>®</sup></b> <b>Insulatard<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020) (EMA, 2020ao)
	<b>Insulina lispro</b> (solúvel + protamina)	<b>Humalog<sup>®</sup> Mix</b> <b>Liprolog Mix<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020) (Infomed, 2020)
	<b>Insulina aspártico</b> (solúvel + protamina)	<b>NovoMix<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)
	<b>Insulina degludec + Insulina aspártico</b> (solúvel)	<b>Ryzodeg<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020co)

**Anexo 5**

Tabela 6: Exemplos de tipos de glucagon recombinante e análogos aprovados em Portugal, as aplicações clínicas e nomes comerciais (adaptado de Silva *et al* 2019).

<b>Tipo de glucagon</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Glucagon</b>	Hipoglicemia grave em doentes durante o tratamento de diabetes mellits com insulina; Inibição da motilidade em exames do trato gastrointestinal;	<b>GlucaGen<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)
	Hipoglicemia grave em adultos, adolescentes e criança com diabetes mellitus;	<b>BAQSIMI<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020l)
<b>Liraglutido</b> (agonista do receptor GLP-1)	Adjuvante à dieta reduzida em calorias e ao exercício física, no controlo crónico de peso em doentes adultos;	<b>Saxenda<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cp)
	Adjuvante à dieta e exercício físico, no controlo da diabetes mellitus do tipo 2;	<b>Victoza<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020dd)
<b>Semaglutido</b> (agonista do recetor GLP-1)	Adjuvante à dieta e exercício físico, no controlo da diabetes mellitus do tipo 2;	<b>Ozempic<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020bu)
		<b>Rybelsus<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cn)
<b>Dulaglutido</b> (agonista do recetor GLP-1)	Adjuvante à dieta e exercício físico, no	<b>Trulicity<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020da)

	controlo da diabetes mellitus do tipo 2;		
<b>Teduglutido</b> (análogo de GLP-2)	Síndrome do intestino curto;	<b>Revestive®</b> (medicamento órfão)	(EMA, 2020cl)

**Anexo 6**

Tabela 7: Exemplos de tipos de GH recombinante aprovados em Portugal, as suas aplicações clínicas e respetivos nomes comerciais (adpatado de Silva *et al* 2019).

<b>Tipo de GH</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Hormona do crescimento</b> ou somatropina	Crianças com baixa estatura associada à deficiência de GH, síndrome de Turner, deficiência de genes contendo toxinas domésticas ou idiopática e nascidas pequenas para a idade gestacional;	<b>Humatrope®</b>	(Infomed, 2020)
	Tratamento a longo prazo da deficiência de GH	<b>Norditropin®</b>  <b>Saizen®</b> (medicamento órfão)	(Infomed, 2020)  (Infomed, 2020)
	Crianças com baixa estatura associada à deficiência de GH, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, deficiência de genes contendo homeobox ou idiopática e nascidas pequenas para a idade gestacional	<b>Genotropin®</b>  <b>Zomacton®</b>  <b>Omnitrope®</b> (Biossimilar)	(Infomed, 2020)  (Infomed, 2020)  (EMA, 2020bo)
	Crianças com baixa estatura associada à deficiência de GH, baixa estatura idiopática,	<b>Nutropin Aq®</b>	(EMA, 2020bl)

	síndrome de Turner e doença renal crónica		
--	--	--	--

Anexo 7

Tabela 8: Exemplos dos diferentes tipos de gonadotropinas aprovadas em Portugal, respetivas aplicações clínicas e nomes comerciais (adaptado de Silva *et al* 2019).

<b>Tipo de gonadotropina</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Folitropina alfa</b> (FSH)	Mulheres: indução da ovulação e gravidez em pacientes inférteis anovulatórios; desenvolvimento de múltiplos folículos ovulatórios em pacientes submetidos a tratamentos de fertilidade; Pacientes com deficiências graves de LH e FSH	<b>Gonal-f<sup>®</sup></b>  <b>Ovaleap<sup>®</sup></b> (Biossimilar)  <b>Bemfola<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(EMA, 2020ag)  (EMA, 2020br)  (EMA, 2020m)
<b>Folitropina beta</b> (FSH)	Homens: estimulação da espermatogénese no hipogonadismo hipogonadotrópico congénito ou adquirido;	<b>Puregon<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cc)
<b>Folitropina delta</b> (FSH)	Desenvolvimento de múltiplos folículos ovulatórios em mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade:	<b>Rekovele<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020ci)
<b>Corifollitropina alfa</b> (FSH de ação prolongada)	fertilização <i>in vitro</i> ou injeção intracitoplasmática de esperma;	<b>Elonva<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020w)
<b>Lutropina alfa</b> (LH)	Indução da ovulação em mulheres com	<b>Luveris<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020ay)

	deficiências graves de LH e FSH;		
<b>Folitropina alfa + Lutropina alfa</b> (FSH + LH)	Mulheres com deficiência de FSH e LH: indução da ovulação (FSH) e liberação de óvulos (LH);	<b>Pergoveris®</b>	(EMA, 2020bz)
<b>Coriogonadotropina alfa</b> (hCG)	Mulheres tratadas com LH e FSH para estimular os ovários: desencadeiam a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo para apoiar a gravidez; Mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade (fertilização in vitro); Mulheres anovulatórias ou oligo-ovulatórias;	<b>Ovitrelle®</b>	(EMA, 2020bs)

**Anexo 8**

Tabela 9: Exemplos hormonas recombinantes aprovadas em Portugal, as suas aplicações clínicas e nomes comerciais (adaptado de Silva *et al* 2019).

<b>Tipo de hormona</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Tirotropina alfa</b>	Determinação da tiroglobulina sérica; Carcinoma diferenciado da tiroide de baixo risco; Deteção de tecido tireoidiano deixado após a cirurgia de remoção da glândula tiróide;	<b>Thyrogen<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cx)
<b>Teriparatida (PTH)</b>	Adjuvante em doentes adultos com hipoparatiroidismo crónico; Osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens com risco aumentado de fratura;	<b>Forsteo<sup>®</sup></b>  <b>Movymia<sup>®</sup></b> (Biossimilar)  <b>Terrosa<sup>®</sup></b> (Biossimilar)	(EMA, 2020ae)  (EMA, 2020bb)  (EMA, 2020cu)
<b>Hormona paratireóide (PTH)</b>	Controle da hipocalcemia em doentes com hipoparatiroidismo crónico;	<b>Natpar<sup>®</sup></b> (Medicamento órfão)	(EMA, 2020bd)

**Anexo 9**

Tabela 10: Exemplos de produtos sanguíneos recombinantes, nomeadamente fatores de coagulação do sangue, aprovados em Portugal, as aplicações clínicas e nomes comerciais (adaptado de Silva *et al* 2019).

<b>Tipo de fator de coagulação</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Eptacog alfa</b> (factor VIIa)	Hemofilia A e B; Deficiência em fator VII; Trombostenia de Glanzmann	<b>Novoseven<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020bj)
<b>Octocog alfa</b> (factor VIII)	Hemofilia A	<b>Advate<sup>®</sup></b>  <b>Kogenate Bayer<sup>®</sup></b>  <b>Kovaltry<sup>®</sup></b>  <b>Iblias<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020d)  (EMA, 2020ar)  (EMA, 2020as)  (EMA, 2020ak)
<b>Turoctocog alfa</b> (factor VIII)	Hemofilia A	<b>NovoEight<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020bh)
<b>Lonoctocog alfa</b> (factor VIII)	Hemofilia A	<b>Afstyla<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020f)
<b>Susoctocog alfa</b> (factor VIII)	Hemofilia A	<b>Obizur<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020bn)
<b>Rurioctocog alfa pegol</b> (factor VIII)	Hemofilia A	<b>Adynovi<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020e)
<b>Damoctocog alfa pegol</b> (factor VIII)	Hemofilia A	<b>Jivi<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020ap)

<b>Efmoroctocog alfa</b> (factor VIII ligado à proteína de fusão Fc)	Hemofilia A	<b>Elocta</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020v)
<b>Moroctocog alfa</b> (factor VIII)	Hemofilia A	<b>Refacto AF</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020cg)
<b>Simoctocog alfa</b> (fator VIII)	Hemofilia A	<b>Nuwiq</b> <sup>®</sup>  <b>Vihuma</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020bm)  (EMA, 2020de)
<b>Vonicog alfa</b> (factor von Willebrand)	Doença de von Willebrand	<b>Veyvondi</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020dc)
<b>Eftrenonacog alfa</b> (factor IX ligado à proteína de fusão Fc)	Hemofilia B	<b>Alprolix</b> <sup>®</sup> (Medicamento órfão)	(EMA, 2020h)
<b>Nonacog alfa</b> (factor IX)	Hemofilia B	<b>BeneFix</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020n)
<b>Nonacog gama</b> (factor IX)	Hemofilia B	<b>Rixubis</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020cm)
<b>Nonacog beta pegol</b> (factor IX ligado ao PEG)	Hemofilia B	<b>Refixia</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020ch)
<b>Albutrepenonacog alfa</b> (factor IX ligado à albumina)	Hemofilia B	<b>Idelvion</b> <sup>®</sup> (medicamento órfão)	(EMA, 2020al)
<b>Andexanet alfa</b>	Reversão da anticoagulação para doentes medicados	<b>Ondexxya</b> <sup>®</sup>	(EMA, 2020bq)

	com rivaroxabano e apixabano;		
<b>Catridecacog</b> (factor XIIIa)	Deficiência da subunidade do fator XIIIa congénito;	<b>NovoThirteen®</b>	(EMA, 2020bk)

**Anexo 10**

Tabela 11: Exemplos de produtos sanguíneos recombinantes, nomeadamente agentes trombolíticos, aprovados em Portugal, as aplicações clínicas e nomes comerciais (adaptado de Silva *et al* 2019).

<b>Tipo de agente trombolítico</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Alteplase</b>	Tratamento trombolítico no enfarte agudo do miocárdio e na obstrução de dispositivos de acesso venoso central;	<b>Actilyse<sup>®</sup></b>  <b>Actilyse Cathflo<sup>®</sup></b>	(Infomed, 2020)  (Infomed, 2020)
<b>Reteplase</b>	Tratamento trombolítico na presença de indícios de enfarte agudo do miocárdio;	<b>Rapilysin<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020cd)
<b>Tenecteplase</b>	Tratamento trombolítico na presença de indícios de enfarte agudo do miocárdio;	<b>Metalyse<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020az)

**Anexo 11**

Tabela 12: Exemplos de diferentes enzimas terapêuticas aprovadas em Portugal, as suas aplicações clínicas e nomes comerciais (adaptado de Silva *et al* 2019).

<b>Tipo de enzima terapêutica</b>	<b>Aplicação clínica</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Referências</b>
<b>Agalsidase alfa</b>	Doença de Fabry: alfa-galactosidase A ausente ou insuficiente que decompõe a globotriaosilceramida;	<b>Replagal®</b>	(EMA, 2020cj)
<b>Agalsidase beta</b>	Terapêutica de substituição enzimática prolongada em doentes com um diagnóstico confirmado de doença de Fabry (deficiência da $\alpha$ -galactosidase A);	<b>Fabrazyme®</b>	(EMA, 2020aa)
<b>Actilyse</b> (ativador de tecido plasminogénio)	Acidente vascular cerebral isquémico agudo ou infarto agudo do miocárdio;	<b>Actilyse</b> <b>Cathflo®</b>	(Infomed, 2020)
<b>Asparaginase</b> (L-asparaginase)	Leucemia linfoblástica aguda;	<b>Spectrila®</b>	(EMA, 2020cs)
<b>Pegaspargase</b>	Terapêutica combinada antineoplásica na leucemia linfoblástica aguda;	<b>Oncaspar®</b>	(EMA, 2020bp)
<b>Dornase alfa</b> (deoxyribonuclease – DNase)	Fibrose cística: retenção de secreções purulentas e viscosas que afetam a função pulmonar e causam infeções;	<b>Pulmozyme®</b>	(Infomed, 2020)

<b>Elosulfasealfa</b> (N-acetylgalactosamin e6-sulfatase)	Tratamento da mucopolissacaridose, tipo Síndrome de Morquio A, MPS IVA;	<b>Vimizim<sup>®</sup></b> (medicamento órfão)	(EMA, 2020df)
<b>Galsulfase</b> (N-acetylgalactosamin e 4-sulfatase)	Mucopolissacaridose tipo VI: falta de N-acetilgalactosamina 4-sulfatase que degrada os glicosaminoglicanos;	<b>Naglazyme<sup>®</sup></b> (medicamento órfão)	(EMA, 2020bc)
<b>Idursulfase</b> (iduronate-2 sulfatase)	Síndrome de Huntersormucopolissacaridose tipo II: doença causada por níveis insuficientes da enzima iduronato-2-sulfatase;	<b>Elaprase<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020t)
<b>Laronidase</b>	Sintomas não neurológicos de mucopolissacaridossis tipoI: deficiência de $\alpha$ -Liduronidaseenzima que promove o acúmulo de glicosaminoglicanos no corpo;	<b>Aldurazyme<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020g)
<b>Imiglucerase</b> (glucocerebrosidas e)	Doença de Gaucher tipo 1 e 3: falta de glucocerebrosidase ou ácido beta-glucosidase;	<b>Cerezyme<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020s)
<b>Velaglucerase alfa</b> (glucocerebrosidas e)	Doença de Gaucher tipo 1: deficiência de glicocerebrosidase que afeta o fígado, o baço e os ossos;	<b>Vpriv<sup>®</sup></b> (medicamento órfão)	(EMA, 2020dh)
<b>Rasburicase</b>	Hiperuricemia aguda;	<b>Fasturtec<sup>®</sup></b>	(EMA, 2020ab)

	Evita insuficiência renal em doentes sob quimioterapia;		
<b>Velmanase alfa</b>	Alfa-manosidose leve a moderada: ausência congénita da enzima alfamansidase;	<b>Lamzede<sup>®</sup></b> (medicamento órfão)	(EMA, 2020at)