

Maria Antonieta Miranda da Costa Soares

A Realidade dos Medicamentos Órfãos e as Doenças Raras

Contributo da Agência Europeia do Medicamento



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2015

A Realidade dos Medicamentos Órfãos e as Doenças Raras

Contributo da Agência Europeia do Medicamento

Maria Antonieta Miranda da Costa Soares

Projeto de Pós Graduação apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professor Doutor Pedro Barata

A Realidade dos Medicamentos Órfãos e as Doenças Raras

Contributo da Agência Europeia do Medicamento

Sumário

As Doenças Raras também designadas como doenças órfãs são aquelas que afetam um pequeno número de pessoas em comparação com a população em geral e ocorrem com pouca frequência ou raramente. Na Europa, uma doença é considerada rara quando afeta cinco em dez mil pessoas (Hugues *et al.*, 2005). O termo medicamento órfão foi usado pela primeira vez em 1968, para descrever fármacos potencialmente úteis, não disponíveis no mercado. A sua exploração não é considerada lucrativa por diferentes razões, que vão desde as dificuldades de descoberta, de desenvolvimento e de produção, até ao facto, de se destinarem ao tratamento de Doenças Raras onde o número de utilizadores é diminuto (Hugues *et al.*, 2005).

Um novo quadro legislativo, estabelecendo medidas de Saúde Pública em relação aos medicamentos órfãos, entrou em vigor na União Europeia em abril de 2000. Esta legislação foi criada com o objetivo de promover e estimular a investigação e desenvolvimento de novos medicamentos para as Doenças Raras, através de incentivos aos promotores (EMA/COMP, 2010). A Agência Europeia do Medicamento (EMA) é responsável pela proteção e promoção da Saúde Pública e animal através da avaliação e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário. É também da responsabilidade desta Agência a avaliação científica dos pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos apresentados a nível da União Europeia (UE). A Agência dispõe de uma rede de farmacovigilância que monitoriza de forma constante, a segurança dos medicamentos, e desempenha um importante papel na promoção da inovação e investigação da Indústria Farmacêutica (EMA, 2014).

Este trabalho incide sobre a abordagem europeia em relação aos medicamentos órfãos, e como tal, sobre a estratégia de resolução dos problemas ora identificados pela Agência Europeia do Medicamento. Por conseguinte, este trabalho procura proporcionar uma visão geral sobre o enquadramento legal relativo aos medicamentos órfãos, na Europa e em especial em Portugal.

Palavras chaves: Medicamentos órfãos, Doenças Raras, legislação Europeia, Agência Europeia do Medicamento.

Abstract

The Rare Diseases also known as orphan diseases are those that affect a small number of people from general population. In Europe, the disease is considered rare when it affects five out of ten thousand (Hugues *et al.*, 2005). The term orphan medicinal product was firstly used in 1968 to describe potentially useful, non available drugs. They are not considered profitable for different reasons, ranging from the difficulties of discovery, development and production, to the fact that they are only used by a few people (Hugues *et al.*, 2005).

A new legislative framework, establishing public health measures in relation to orphan medicinal products entered into action in the European Union in april 2000. This legislation was created in order to promote and stimulate research and development of new drugs for rare diseases, through incentives to promoters (EMA / COMP 2010). The European Medicines Agency (EMA) is responsible for protecting and promoting public health and animal through the evaluation and supervision of medicines for human and veterinary use. It is also the responsibility of the Agency the scientific evaluation of applications for Authorisation Holder (MAH) of drugs presented in the European Union (EU). The Agency has a pharmacovigilance network that monitors steadily, drug safety, and plays an important role in promoting innovation and research in the Pharmaceutical Industry (EMA, 2014).

This study deals with the European approach to orphan drugs, and as such, on the problem-solving strategy now identified by the European Medicines Agency. Therefore, it aim to provide an overview of the legal framework on orphan medicinal products in Europe and particularly in Portugal.

Keywords: Orphan drugs, Rare Diseases, European legislation, the European Medicines Agency.

Metodologia

Face ao exposto, a realização deste trabalho teve como objetivo efetuar uma análise bibliográfica sobre a problemática dos medicamentos órfãos e as Doenças Raras, bem como, o contributo da Agência Europeia do Medicamento.

Assim sendo, esta dissertação é de índole teórica, estando desta forma isenta de qualquer tipo de trabalho prático experimental.

Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados para o desenvolvimento da mesma, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, num período compreendido entre os meses de setembro de 2014 e março de 2015, através das fontes de pesquisa científicas: PubMed, o Science Direct e a B-On e em motores de busca como o Google Académico e o AltaVista Search. A utilização das mesmas deve-se ao facto de serem as bases de dados que procedem à compilação dos artigos científicos mais recentes publicados na área da saúde. As palavras utilizadas na pesquisa foram: medicamentos órfãos, Doenças Raras, legislação europeia, Agência Europeia do Medicamento.

Os critérios utilizados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica incluem o interesse para o tema, limitando a pesquisa para artigos científicos e estudos escritos em inglês e português, com data de publicação de um período de 10 anos ou de ano anteriores cujo conteúdo é relevante e ainda com evidências experimentais acerca do tema dos quais se retirou a informação e os dados que conduziram à escrita desta tese.

Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível com a colaboração e ajuda de várias pessoas, assim, e sem nenhuma ordem em particular, expresso os meus agradecimentos:

Ao Professor Doutor Pedro Barata por todo o apoio, disponibilidade e orientação prestada.

Ao Tiago Gomes, pela força transmitida, pela paciência e pelo Amor demonstrado em todo o caminho que já percorremos juntos.

Aos meus amigos que me acompanharam nesta longa caminhada em especial à Anita Oliveira e à Maria Deolinda Amaral, que durante estes cinco anos que estiveram sempre presentes.

Por fim, nunca esquecendo as pessoas mais importantes da minha vida e que estão ao meu lado em todos os momentos bons e menos bons, agradeço aos meus pais por todo o apoio e por todas as batalhas que vencemos juntos até aqui.

Índice

	Página
Sumário	i
Abstract	ii
Metodologia	iii
Agradecimentos	iv
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	viii
Abreviaturas	ix
1. Introdução	1
1.1. Designação de Doenças Raras	1
1.2. Designação de Medicamentos Órfãos	3
1.2.1. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e os respetivos Comités de Avaliação	7
i) Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP)	9
ii) Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP)	10
1.2.2. Atividades Desenvolvidas pela Agência Europeia	12
1.3. Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos Órfãos	15
i) Procedimento de Designação de Medicamentos Órfãos	15
ii) Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado de um Medicamento órfão	20
1.3.1. Impacto em Termos de Saúde Pública	23
1.3.2. Investimento por Parte da Indústria Farmacêutica e outros Agentes	24
2. Medicamentos Órfãos na Europa	26
2.1. Projeto Europeu de Desenvolvimento de Planos Nacionais em Matéria de Doenças Raras (EUROPLAN)	26
2.2. Desafios para a Europa - Horizonte 2020	29

3. Medidas de Incentivo aos Medicamentos Órfãos na Europa	33
4. O Caso Tafamidis	35
5. Conclusões	41
6. Bibliografia	42
7. Anexos	48

Índice de Figuras

	Página
Figura 1. Fases de produção de um medicamento.	5
Figura 2. Opinião da indústria farmacêutica com relação ao desenvolvimento de fármacos órfãos.	5
Figura 3. Fatores limitativos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos.	6
Figura 4. Constituição da EMA e respetivos comités científicos.	9
Figura 5. Procedimento para a Designação de Medicamento Órfão.	17
Figura 6. Distribuição do número de autorizações de introdução no mercado.	18
Figura 7. Distribuição do número de autorizações de introdução no mercado de medicamentos órfãos por área terapêutica (abril 2000 - dezembro 2010).	19
Figura 8. Distribuição dos pareceres do Comité dos Medicamentos Órfãos por população alvo (2007- 2009).	19
Figura 9. Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento órfão.	22
Figura 10. Os três pilares fundamentais do Programa Horizonte 2020.	30
Figura 11. Número de registos de Doenças Raras em janeiro de 2014.	31
Figura 12. Transmissão autossómica dominante.	36
Figura 13. Fórmula química do Tafamidis.	37
Figura 14. Ligação não cooperativamente do Tafamidis aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica nativa da transtirretina.	39

Índice de Tabelas

	Página
Tabela 1. Relação da utilização dos diferentes tipos de avaliação económica.	25
Tabela 2. Visão geral sobre os incentivos e outras compensações concedidas aos medicamentos órfãos na Europa.	35

Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AZT - Zidovudina

BPC - Boas Práticas Clínicas

BPF - Boas Práticas de Farmácia

BPL - Boas Práticas de Laboratório

BWP - Biotech Working Party

CE - Comunidade Europeia

CHMP - Comité de Especialidades Farmacêuticas

COMP - Comité de Medicamentos Órfãos

CTA - Comité de Terapias Avançadas

CVMP - Comité de Medicamentos de Uso Veterinário

DVO - Tratamento da doença veno-oclusiva hepática

EBE - Empresas Biofarmacêuticas Emergentes

EEA - European Economic Area

EEE - Espaço Económico Europeu

EFTA - Associação Europeia de Livre Comércio

EM - Estado(s) Membro(s)

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EMEA - Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos

ENCePP - Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância

EPAR - Relatório Europeu de Avaliação Pública

EUCERDS - Comité de Peritos da União Europeia em matéria de Doenças Raras

EURODIS - European Organization for Rare Diseases

EuropaBio - Associação Europeia de Bioindústrias

EUROPLAN - Projeto Europeu de Desenvolvimento de Planos Nacionais em Matéria de Doenças Raras

FEDRA - Federação das Doenças Raras de Portugal

HAP - Hipertensão Arterial Pulmonar

HAP - Tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar

HMPC - Comité de Medicamentos à Base de Plantas

HPTEC - Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica

(IRDiRC)20 - Consórcio Internacional para a Investigação sobre Doenças Raras

I&D - Investigação e Desenvolvimento

IT- *Instituto Superiore di Sanità*

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

LLC - Leucemia Linfocítica Crónica

LMC - Leucemia Mieloide Crónica

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAF - Polineuropatia Amilóide Familiar

PAS - Ácido *para*-aminossalicílico

PCWP - Patients 'and Consumers' Organisation Working Party

PDCO - Comité Pediátrico

PHV - Farmacovigilância

PME - Pequenas e Médias Empresas

PNDR - Programa Nacional para Doenças Raras

PRAC - Comité de Risco de Farmacovigilância Avaliação

SAWP - Scientific Advice Working Party

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

TTR - Gene da Transferrina

UE - União Europeia

WGIP - Working Group of Interested Parties

1. Introdução

“Todas as pessoas têm o direito à prevenção em matéria de saúde e de beneficiar de cuidados médicos, de acordo com as legislações e práticas nacionais. Na definição e execução de todas as políticas e ações da União, será assegurado um elevado nível de proteção da saúde humana.”

Carta dos Direitos Fundamentais dos Cidadãos da EU, Secção 35, 2000/C 364/01

1.1. Designação de Doenças Raras

Designam-se por Doenças Raras ou doenças órfãs aquelas que afetam um pequeno número de pessoas, em comparação com a população em geral (Hugues *et al.*, 2005).

Segundo a European Organization for Rare Diseases (EURODIS): “Na Europa, uma doença ou perturbação é definida como rara quando afeta menos de 5 por 10000 habitantes”.

Estima-se que as Doenças Raras afetam entre 6 a 8% da população na Europa, ou seja, entre 27 a 36 milhões de pessoas. Em Portugal e de acordo com a FEDRA (Federação das Doenças Raras de Portugal) o número oscila entre os 600.000 a 800.000 doentes afetados pelas Doenças Raras (EUCERD, 2011).

A definição de doença rara é, portanto, conjuntural, na medida em que depende do período de tempo e do espaço geográfico que estão a ser considerados. A classificação do medicamento como órfão pode variar ao longo do tempo, sendo o caso da Zidovudina (AZT) que em 1985, os laboratórios Wellcome registaram este medicamento com o estatuto de medicamento órfão. Nessa época o número de indivíduos seropositivos era muito reduzido, o fazia da SIDA uma doença rara, mas, hoje em dia, está em expansão deixando de ser considerada uma doença rara (E U C, 2011).

Segundo a EURODIS existem entre cerca de 6000 a 8000 Doenças Raras, anexo 1 apresentam-se algumas Doenças Raras bem como a sua sintomatologia e possível tratamento. No total, as Doenças Raras podem afetar 30 milhões de cidadãos da União Europeia das quais 80% são de origem genética envolvendo uma ou várias anomalias cromossómicas. As restantes resultam de infeções virais, bacterianas, alergias ou ambientais. Cerca de 50 % da incidência ocorre em crianças e os sintomas físicos manifestam-se após o nascimento ou durante a infância o que limita a realização precoce de testes e conseqüentemente o diagnóstico e respetivo tratamento no estágio inicial da doença (EURODIS).

As características mais frequentes das Doenças Raras são:

- Doenças crónicas, graves e degenerativas e que colocam, muitas vezes, a vida em risco;
- Manifestam-se na idade adulta;
- Apresentam uma grande diversidade de distúrbios e sintomas, que variam não só de doença para doença, mas também de doente para doente;
- Os conhecimentos médicos e científicos acerca das Doenças Raras são deficitários;
- São muitas vezes incapacitantes, comprometendo a qualidade de vida do doente;
- A maioria não têm tratamento específico e os cuidados incidem, sobretudo, na melhoria da qualidade e esperança de vida;
- Implicam elevado sofrimento para o doente e para a sua família (Portal da Saúde).

As Doenças Raras etiologicamente apresentam diferentes graus de gravidade e expressão, não existem sintomas únicos ou específicos, no entanto, independentemente dos sintomas, estas são graves e resultam numa diminuição da esperança de vida do

doente, em regra são degenerativas, debilitantes e com necessidade contínua e permanente de tratamento.

A natureza rara destas doenças aumenta o défice de conhecimentos científicos e médicos originando problemas específicos a nível do diagnóstico que na maioria das vezes é feito tardiamente. As dificuldades a nível da formação dos profissionais de saúde, os problemas no acesso a cuidados de saúde de alta qualidade, são o reflexo da escassez de informação da comunidade médica acerca destas doenças. A pouca investigação e o desenvolvimento de medicamentos para um número restrito de doentes é limitado pelos imperativos comerciais. A nível do doente, este encara dificuldades de inserção profissional e cidadania associada às deficiências sensoriais, motoras, mentais e, por vezes, alterações físicas, vulnerabilidade a nível psicológico, social, económico e cultural e a inexistência de legislação que proteja estes doentes e que lhes garantam a disponibilidade de tratamentos com qualidade, segurança e eficácia (Hugues et al., 2005).

A discussão e a implementação de políticas de Saúde Pública para estas doenças na Europa são recentes. De facto, a regulação Europeia das Doenças Raras somente foi adotada no ano 2000, dezassete anos após os EUA terem aprovado a legislação para as Doenças Raras.

1.2. Designação de Medicamentos Órfãos

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) um medicamento é um produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (ANVISA, 2014).

Os medicamentos designados “órfãos” são aqueles destinados para o tratamento de Doenças Raras.

Estes medicamentos são denominados “órfãos” porque em condições normais de mercado a indústria farmacêutica tem pouco interesse em desenvolver e comercializar medicamentos destinados apenas a um pequeno número de doentes para os quais não está garantido a recuperação do capital investido na investigação e desenvolvimento do medicamento (EMA/COMP, 2010).

De acordo com o artigo 3º do Regulamento CE nº 141/2000, este define medicamento órfão e respetivos critérios subjacentes como: medicamento indicado para o diagnóstico, prevenção ou tratamento, de uma doença que ponha a vida em perigo, ou seja gravemente debilitante, ou seja grave e crónica; medicamento que apresente plausibilidade médica da indicação proposta para a designação órfão; não existir qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção, tratamento da doença, ou caso exista, que o medicamento órfão ofereça um benefício significativo às alternativas existentes no mercado e a prevalência da doença não poderá ser superior a 5 em cada 10.000 pessoas (EMA, 2009).

Um dos primeiros critérios a ser considerado pela indústria farmacêutica ou promotor é a plausibilidade médica da utilização do seu medicamento no diagnóstico, na prevenção ou no tratamento da doença rara. Contudo, a escassa informação relativamente às Doenças Raras, permite que o promotor apresente justificativas mínimas para fundamentar o pedido de designação de medicamento órfão e lhe ser autorizado o seu desenvolvimento (EMA/COMP, 2010).

A produção de um medicamento está assente em três premissas básicas: a sua utilização, a necessidade terapêutica do mesmo e ser lucrativo do ponto de vista económico (Souza *et al.*, 2010).

O desenvolvimento de um medicamento é complexo e envolve um elevado esforço de capital pois este demora em média 14 anos a ser colocado no mercado, caso tenha sucesso nas cinco fases de desenvolvimento, figura 1.

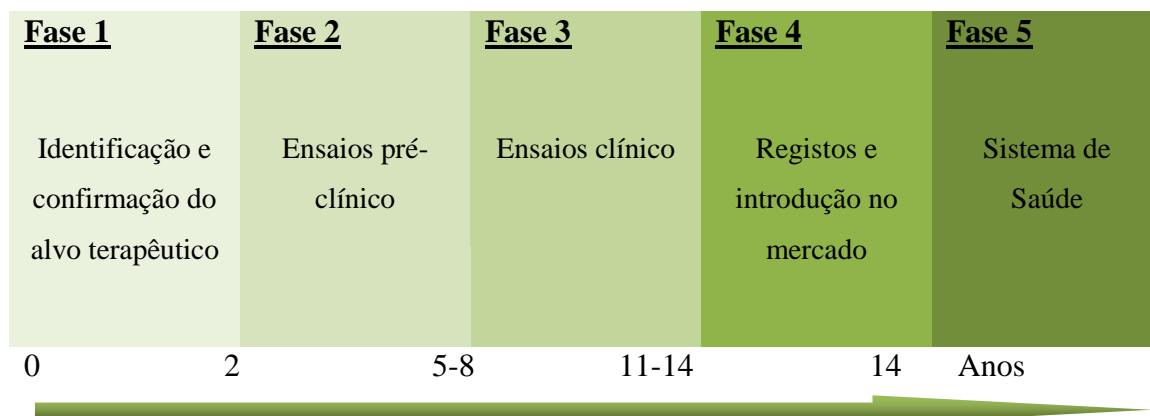


Figura 1. Fases de produção de um medicamento (Adaptado de Ekdon, 2006).

De acordo com um estudo de mercado a principal preocupação da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos órfãos é o elevado tempo de recuperação económica, figura 2.

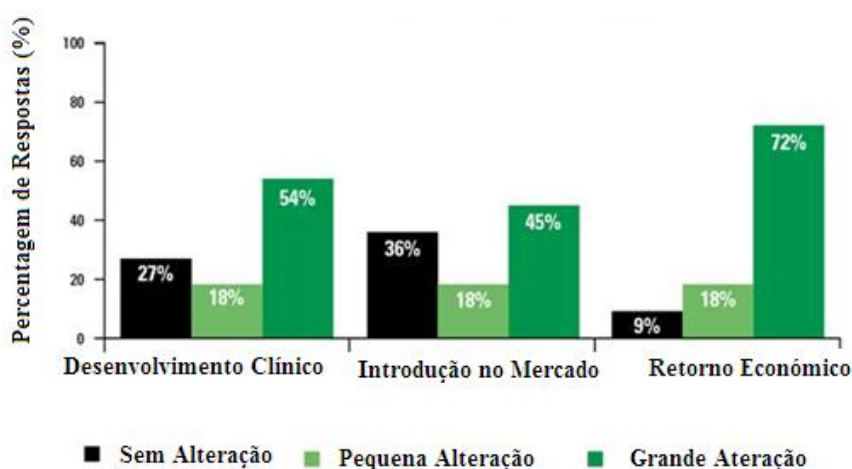


Figura 2. Opinião da indústria farmacêutica em relação ao desenvolvimento de fármacos órfãos (Adaptado de Dickinson, 2012).

Os estudos de custo-efetividade demonstram que os medicamentos para Doenças Raras ultrapassam os limiares aceitáveis de custo-efetividade (Souza *et al.*, 2010).

Assim sendo, os medicamentos órfãos na maioria são ineficientes em termos de custos, de maneira que os sistemas de Saúde Pública, em geral, não se dispõem a fazer o pagamento desse tipo de tratamento (Rascati, 2010).

Na figura 3 apresentam-se algumas características associadas aos medicamentos órfãos que dificultam o seu desenvolvimento e a introdução deste no mercado.

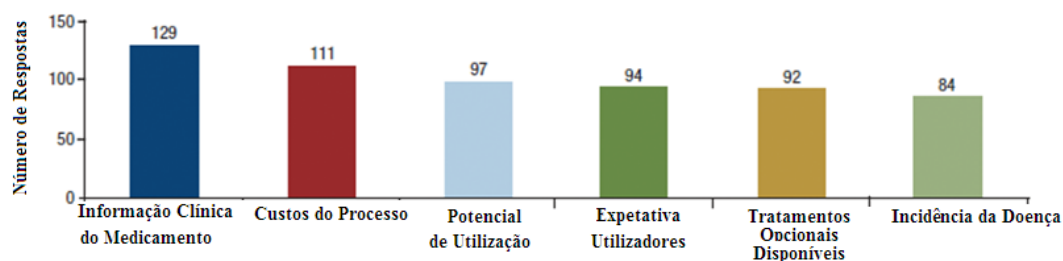


Figura 3. Fatores limitativos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos (Adaptado de Hyde e Dobrovolny, 2010).

A pequena prevalência destas doenças associado ao custo dos tratamentos por paciente é outro impedimento para a colocação de medicamentos órfãos no mercado. O estado tem que ser na maioria dos casos o financiador dos tratamentos o que acarreta custos consideráveis ao Ministério da Saúde (Souza *et al.*, 2010).

Neste sentido é necessário incrementar o uso dos medicamentos órfãos, facilitar o acesso destes aos doentes, e auxiliar as autoridades na tomada de decisão e potencializando as políticas de saúde nesta área e instituindo um mercado cativante para esse tipo de produto e estimulando o aumento da produção pois é pouco provável que, sem incentivos, a comercialização deste medicamento possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário (EMA, 2009).

1.2.1. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e os Respetivos Comitês de Avaliação

Em 1972, no Japão, foi criado o programa no âmbito da pesquisa das Doenças Raras, considerado o mais antigo no mundo, contudo, só em 1972 é que os medicamentos órfãos foram alvo de legislação neste país (EUCERD, 2011).

Em 1983, os Estados Unidos da América foram pioneiros da primeira legislação e organizações relativa aos medicamentos órfãos através da criação do Orphan Drug Act. (EUCERD, 2011).

Em 1991 a legislação aos medicamentos órfãos é aplicada em Singapura (EUCERD, 2011).

No entanto, alguns países da Europa já tinham estabelecido os primeiros centros especializados (Centers of Expertise) como foi o caso da Suécia em 1990 e da Dinamarca que no mesmo ano criou um centro de informação relativo às Doenças Raras.

Em 1995 foi criada na Europa a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) com o principal objetivo de proteger e promover a Saúde Pública na área da medicina de acordo com o regulamento N°141/2000. Com a Agência Europeia de Medicamentos nasce a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA) que tem como função a coordenação entre o Comité de Medicamentos Órfãos (COMP) e o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CHMP), a promoção e o desenvolvimento de novos medicamentos órfãos (EUCERD, 2011).

Na Austrália, o primeiro diploma relativo aos medicamentos órfãos surge em 1997 e finalmente, na Europa, o Regulamento CE n°141/2000, é publicado no Jornal Oficial das Comunidades Europeias, em 16 de dezembro de 1999, apesar de só ter sido implementado em 28 de abril de 2000.

No ano de 1997, em França, surge a Orphanet, um portal de informação sobre as Doenças Raras (EUCERD, 2011).

A EMA, sediada em Londres, foi fundada em 1993 com a tarefa principal de fornecer aconselhamento científico da mais alta qualidade possível às instituições da Comunidade em todos os temas relacionados com medicamentos para uso humano e veterinário (EMA, 2014).

A EMA é constituída por seis comités científicos cujo trabalho desenvolvido é a base das decisões e da atividade da Agência. Os comités científicos têm reuniões mensais onde discutem e apresentam o seu trabalho (EMA, 2014).

Os comités científicos da EMA são respetivamente:

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP);
- Comité de Medicamentos de Uso Veterinário (CVMP);
- Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP);
- Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC);
- Comité Pediátrico (PDCO);
- Comité de Terapias Avançadas (CTA) (Regulamento (CE) N.º 726/2004; Mesquita, 2011; EMA, 2014).

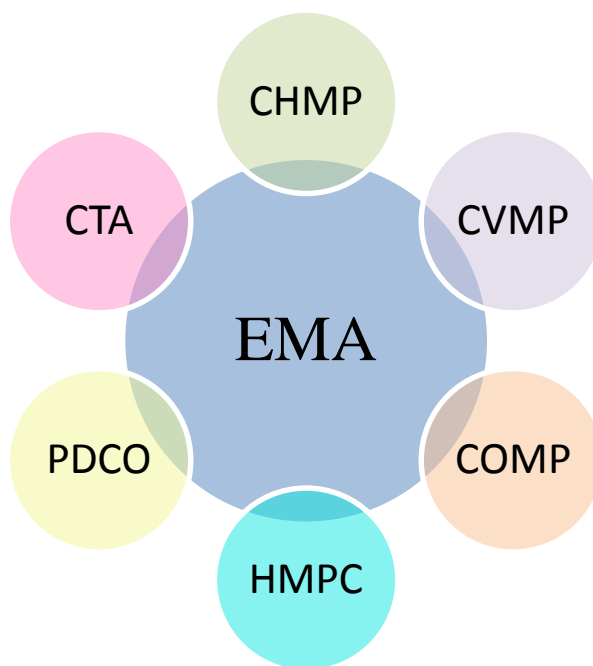


Figura 4. Constituição da EMA e respetivos comités científicos.

i) Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP)

O Comité de Medicamentos Órfãos, criado em 2000 pela EMEA, é composto por um presidente; um membro nomeado pelos Estados-Membros; um membro nomeado pelos EEA-EFTA (Islândia, Liechtenstein e Noruega), sendo a Islândia e o Liechtenstein considerados como membros do COMP sem voto; três membros representantes das organizações de doentes, nomeados pela Comunidade Europeia (CE); três membros nomeados pela CE, através de recomendação da EMA; um membro representante da CE e por cinco observadores e tem como principal objectivo designar medicamentos com o estatuto de órfãos (EMA, 2014).

As competências do comité incluem (Shah, 2006):

Análise dos pedidos para a designação de um medicamento, como medicamento órfão em conformidade com o regulamento acima referido;

- Revisão dos pedidos;

- Aconselhar a Comissão Europeia, na elaboração e desenvolvimento de uma política de atuação da União Europeia para os medicamentos órfãos;
- Apoiar a Comissão, nas discussões internacionais sobre questões relativas aos medicamentos órfãos e nos contactos com grupos de apoio aos doentes;
- Apoiar a Comissão na elaboração de normas de orientação e assistência no intercâmbio de informação.

O COMP trabalha em colaboração com os departamentos científico e o administrativo da EMA, os quais preparam os resumos dos relatórios de avaliação em conjunto com o coordenador do COMP (Westermarck, 2007).

A EMA criou grupos de trabalho específicos para o COMP os quais trabalham nos critérios específicos relacionados com a designação dos medicamentos órfãos. Dentro destes grupos tem-se o grupo de trabalho ‘Aconselhamento Científico’ (SAWP-Scientific Advice Working Party), o grupo de trabalho ‘Biotecnologia’ (BWP-Biotech Working Party), o grupo das ‘Partes Interessadas’ (WGIP-Working Group of Interested Parties), o qual é constituído por membros do COMP, da EMA e por entidades relevantes como as Associações de Doentes, a população académica e a Indústria, o grupo de trabalho ‘Doentes e Consumidores’ (PCWP- Patients’ and Consumers’ Organisation Working Party) que avalia questões muito específicas, como a elaboração de normas orientadoras, e ainda se podem criar grupos temporários (Westermarck, 2007).

ii) Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP)

O CHMP é o comité responsável por analisar os pedidos, submetidos à EMA, para a autorização de introdução no mercado (AIM) de todos os medicamentos de uso humano, incluindo os medicamentos órfãos. O CHMP é também responsável pela avaliação de possíveis modificações ou alterações relativas aos processos de AIM. Este tem um papel fundamental no processo de comercialização dos medicamentos na CE.

No entanto este comité não tem a seu cargo a responsabilidade de aprovação que está sob alçada da CE (Denis *et al.*, 2009; Westermark, 2007).

O CHMP é constituído por um presidente, eleito pelos membros do CHMP; um representante e um suplente por Estado Membro da CE (28 estados membros); um representante e um suplente por cada Estado Membro pertencente à CE, tal como, a Noruega e a Islândia; e até cinco membros nomeados pelos Estados-Membros ou a Agência e recrutados, quando necessário, para fornecer conhecimentos adicionais numa área científica específica. Os membros do comité são nomeados por um período renovável de três anos (Denis *et al.*, 2009; Westermark, 2007).

Esta agência monitoriza as notificações relativas aos efeitos secundários dos medicamentos autorizados desempenhando um importante papel a nível da farmacovigilância. O CHMP emite recomendações à CE para retirar ou suspender a comercialização no mercado de um medicamento já autorizado sempre que este não apresente segurança na sua utilização (Denis *et al.*, 2009; Westermark, 2007).

O CHMP publica um relatório de avaliação científico designado de Relatório Europeu de Avaliação Pública (EPAR) para cada um dos medicamentos autorizados segundo o Procedimento Centralizado. Este relatório tem como função clarificar a forma como o CHMP validou os estudos realizados e infere sobre as recomendações acerca do uso de determinado medicamento (Denis *et al.*, 2009; Westermark, 2007).

Para além destas, o CHMP presta apoio científico às empresas na elaboração de protocolos no âmbito do desenvolvimento de novos medicamentos, elabora diretrizes científicas e de regulamentação para a indústria farmacêutica e coopera com parceiros internacionais, na homogeneização dos requisitos regulamentares para os medicamentos (Regulamento (CE) N.º 726/2004; Mesquita, 2011; EMA, 2014).

1.2.2. Atividades Desenvolvidas pela Agência Europeia do Medicamento

A diretiva criou a EMA cuja principal responsabilidade é a proteção e a promoção da Saúde Pública e animal através da avaliação e supervisão dos medicamentos para uso humano e veterinário. A EMA também é responsável pela avaliação científica dos pedidos de AIM de medicamentos humanos e veterinários do procedimento centralizado apresentados a nível da EU (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

No procedimento centralizado, as empresas farmacêuticas apresentam um pedido de autorização de introdução no mercado-único à EMA. Uma vez concedida pela Comissão Europeia, uma autorização de comercialização centralizada é válida em toda a União Europeia (UE) e Estados-Membros, bem como nos países Islândia, Liechtenstein e Noruega Espaço Económico Europeu (EEE). Por lei, uma empresa só pode começar a comercializar um medicamento após autorização de introdução no mercado do mesmo (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

A EMA é responsável pela coordenação da segurança-monitorização da UE ou do sistema de farmacovigilância para os medicamentos. Esta agência monitoriza a segurança dos medicamentos através da rede da UE e pode tomar medidas, em a relação ao benefício-risco do medicamento (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

O Comité de Risco de Farmacovigilância Avaliação (PRAC), fornece recomendações sobre a segurança dos medicamentos de uso humano. O Comité dos Medicamentos para uso veterinário (CMV) e do Grupo Europeu de Farmacovigilância lida com as questões de segurança para medicamentos veterinários (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

A EMA:

- Presta apoio específico para as atividades de farmacovigilância para os produtos autorizados a nível central, em particular através de planos de gestão de riscos;
- Desenvolve as diretrizes e define as normas;

- Coordena o cumprimento das obrigações de farmacovigilância das empresas farmacêuticas;
- Informa o público sobre a segurança dos medicamentos e coopera com todas as partes externas, em particular através da interação da EMA dos representantes dos doentes e profissionais de saúde;
- Contribui para as atividades de cooperação internacional com as autoridades do medicamento fora da UE (Denis *et al.*, 2009; Westermark, 2007; Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

A EMA também é responsável pelo desenvolvimento e manutenção EudraVigilance e EudraVigilance Veterinária, que são os sistemas de comunicação e de armazenamento de dados da UE para as alertas aos efeitos colaterais dos medicamentos (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

Também é função da EMA apoiar a investigação metodológica e a gestão da Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (ENCePP). Esta rede tem como objetivo reforçar o controlo dos medicamentos autorizados na Europa, coordenando os estudos multidisciplinares, independente, pós-autorização com o propósito de assegurar o equilíbrio entre benefícios e riscos dos medicamentos.

As comissões da EMA estão envolvidas em processos de recurso para resolver questões como as preocupações com a segurança ou a relação benefício-risco, o equilíbrio de um medicamento ou de uma classe de medicamentos.

A EMA pode colaborar na avaliação de medicamentos autorizados a nível nacional, caso esta colaboração for pedida à EMA através de um procedimento de arbitragem.

Se a referência é baseada em questões de segurança, o assunto é avaliado pelo Comité de Risco de Farmacovigilância Avaliação (PRAC), comité da EMA responsável pela avaliação e acompanhamento das questões de segurança para os medicamentos de uso

humano. As questões urgentes são abordadas através de um procedimento de urgência no qual se avalia rapidamente as questões de segurança importantes relacionadas com um medicamento disponível na União Europeia, independentemente da sua autorização inicial.

As divergências entre os Estados-Membros sobre os moldes de utilização de um medicamento também podem ser encaminhadas para a EMA.

A EMA é responsável pela coordenação das inspeções solicitadas pelas comissões no âmbito da avaliação dos pedidos ou referências de marketing-autorização. Estas inspeções podem abranger, as boas práticas de fabricação (BPF); as boas práticas clínicas (BPC); as boas práticas de laboratório (BPL); a farmacovigilância (PHV). O objetivo das inspeções é verificar aspetos específicos dos testes clínicos ou laboratoriais de farmacovigilância garantindo a qualidade e a segurança do medicamento (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

A EMA também é responsável pela execução do programa de teletemática da UE que oferece consultoria científica às empresas no desenvolvimento de novos medicamentos, publica orientações sobre os requisitos para os testes de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos. A teletemática fornece assistência especial às micro, pequenas e médias empresas (PME); emite opiniões sobre designação de medicamento órfão, administra a *Task Force Innovation*, um grupo que fornece um fórum para o diálogo inicial com os candidatos (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

O papel da EMA na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos limita-se ao apoio no desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes na UE, através do aconselhamento científico, assistência protocolar e apoio a atividades de investigação. A EMA não financia diretamente a investigação, apenas apoia, para o financiamento existem programas do quadro Europeu aos quais as empresas se podem candidatar (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

A EMA também não é responsável por analisar as questões de preço ou de reembolso, ou para a tomada de decisões sobre a disponibilidade de medicamentos nos países europeus. Estas questões são tratadas a nível nacional nos diferentes Estados-Membros (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

Os Comités científicos da EMA não são responsáveis por estabelecer códigos éticos de conduta relativos à investigação ou de desenvolvimento de medicamentos. As questões relacionadas com a ética são estabelecidas através de legislação, tendo em conta o Grupo Europeu de Ética na Ciência e Novas Tecnologias.

A EMA não tem como função desenvolver, ou adotar novas leis ou alterar as leis existentes em matéria de medicamentos. A legislação da UE relativa aos medicamentos é desenvolvida pela Comissão Europeia e adotada pelo Parlamento Europeu em conjunto com o Conselho da União Europeia (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

A EMA trabalha para colaborar com organizações parceiras em todo o mundo, incluindo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e as autoridades reguladoras de países não europeus. Essas atividades têm por objetivo promover o intercâmbio de conhecimentos e o desenvolvimento das melhores práticas de regulamentação e científicas no domínio da regulamentação em todo o mundo (Butlen-Ducuing *et al.*, 2010).

1.3. Autorização de Introdução de Medicamentos Órfãos

i) Procedimento de Designação de Medicamentos Órfãos

Antes do pedido de autorização de introdução ao mercado (AIM) qualquer entidade individual ou empresa farmacêutica, o designado promotor, pode requerer a designação de medicamento órfão segundo os critérios do Regulamento (CE) 847/2000 da Comissão Europeia, de 27 de abril.

Este pedido deve ser acompanhado do nome e endereço permanente do patrocinador; dos princípios ativos do medicamento; das indicações terapêuticas propostas; dos estudos de comprovação dos critérios estabelecidos para os medicamentos órfãos; e da fase de desenvolvimento do medicamento.

Os critérios para a obtenção de medicamento órfão estão divididos em quatro tipos: o critério geral, no qual o medicamento pode ser utilizado no diagnóstico, prevenção e tratamento de uma doença cronicamente debilitante, rara e que coloque a vida da pessoa em risco, o critério epidemiológico que tem como permissa existir um máximo de 5 casos por 10.000 pessoas afetadas pela doença a qual se destina o medicamento, o critério económico, no qual o medicamento não perfaz o retorno necessário ao seu desenvolvimento e investigação e o critério dos tratamentos inexistentes ou com superioridade clínica baseado no facto de não existir outro método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento autorizado pela UE; ou caso exista outro medicamento disponível no mercado este apresente um benefício terapêutico inferior ao proposto (Gonçalves, 2009).

O promotor faz o pedido à EMA e esta fará chegar o pedido à COMP para análise. No prazo de 90 dias a COMP elabora e emite o seu parecer. O parecer deve ser aprovado por unanimidade, caso não aconteça terá que ser aprovado por maioria de dois terços dos seus membros.

No caso do resultado da avaliação não ser positivo, ou seja, o pedido não preencher os critérios estipulados à designação de medicamento órfão, a EMA deve informar o promotor que tem um prazo de 90 dias, após a receção do parecer para apresentar uma reclamação devidamente fundamentada. A Agência transmitirá ao Comité (COMP) esta reclamação e este deve emitir a deliberação sobre a mesma aquando da próxima reunião deste comité. Esta deliberação será comunicada pela Agência que terá que tomar uma posição no prazo de 30 dias, após a receção do parecer. O promotor é posteriormente notificado desta decisão bem como a Agência e as autoridades competentes dos Estados-Membros. A última fase deste procedimento é o registo do medicamento como órfão no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos. Na figura 5 encontram-se resumidas as fases envolvidas no procedimento (Gonçalves, 2009).

Excecionalmente se a EMA não estiver de acordo com o Comité, a aprovação ocorre dentro dos termos do artigo 73, do Regulamento (CEE) nº 2309/93.

O promotor está obrigado a executar relatórios anuais à agência onde deve referir em que fase do desenvolvimento o medicamento se encontra, bem como a possível alteração do promotor para a designação de um medicamento órfão.

O Regulamento (CE) 847/2000 da Comissão Europeia prevê a possibilidade de retirar um medicamento órfão do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, antes da obtenção da AIM, sempre que os critérios que originaram a designação de medicamento órfão não se verificarem.

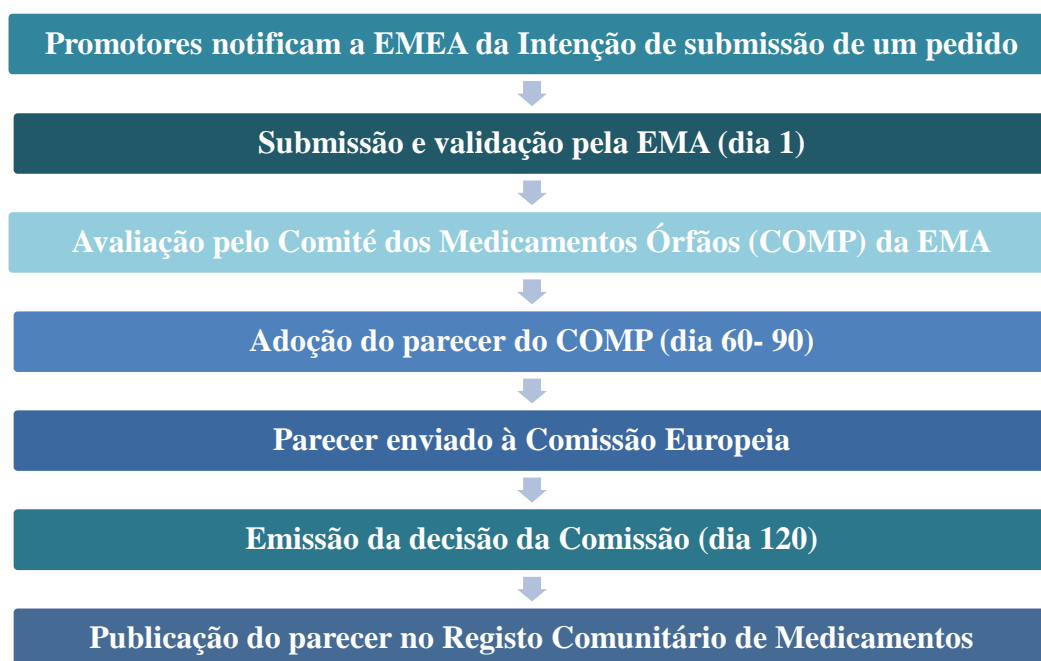


Figura 5. Procedimento para a Designação de Medicamento Órfão (Adaptado do Regulamento (CE) nº141/2000).

Em termos gerais, na figura 6 apresenta-se a evolução dos pedidos de autorização de introdução do mercado de medicamentos designados órfãos desde abril de 2000 até ao final de 2010.

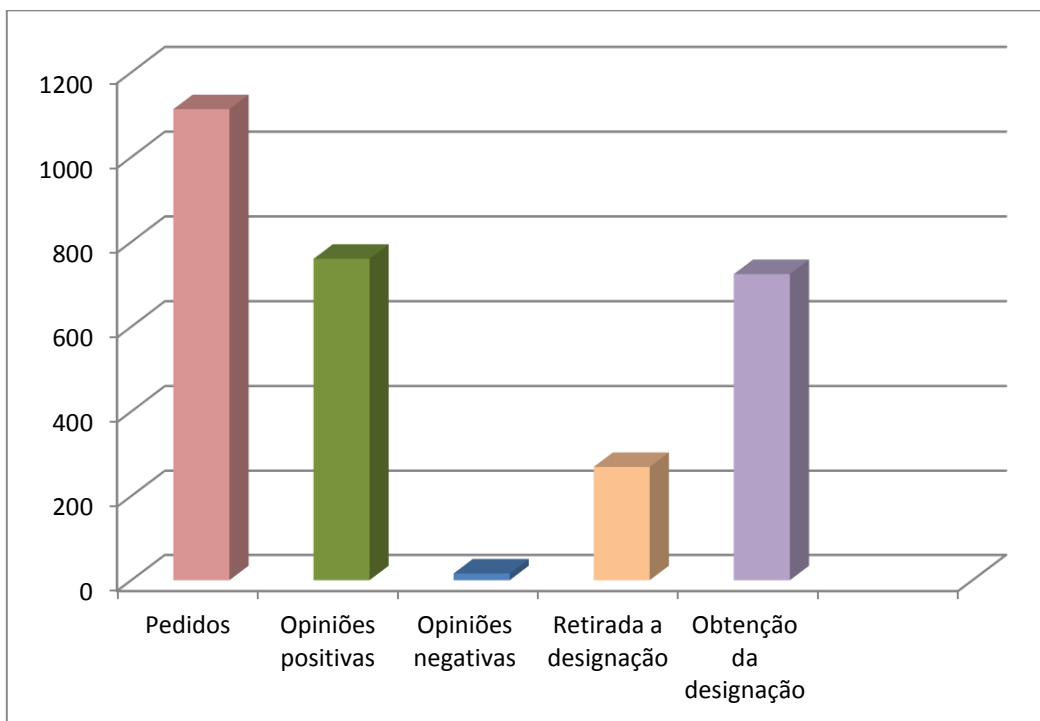


Figura 6. Distribuição do número de autorizações de introdução no mercado (abril 2000 - dezembro 2010) (Adaptado de Orphan medicines in numbers, 2010).

Após dez anos desde a entrada em vigor do Regulamento dos Medicamentos Órfãos 45,2 % dos medicamentos autorizados são agentes antineoplásicos, figura 7, seguindo-se os medicamentos para as doenças músculo esqueléticas e do sistema nervoso.

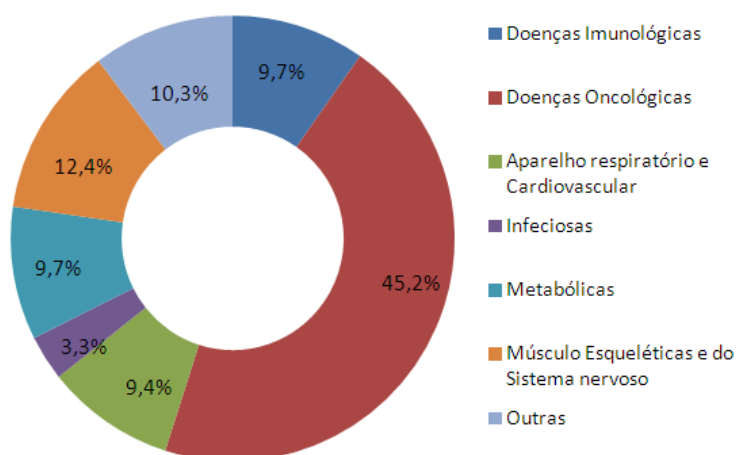


Figura 7. Distribuição do número de autorizações de introdução no mercado de medicamentos órfãos por área terapêutica (abril 2000 - dezembro 2010) (Adaptado de Orphan medicines in numbers, 2010).

Mais de metade dos medicamentos que receberam um parecer positivo por parte da EMA, quanto à atribuição do estatuto de medicamento órfão, são destinados a doenças que afetam crianças, figura 8.

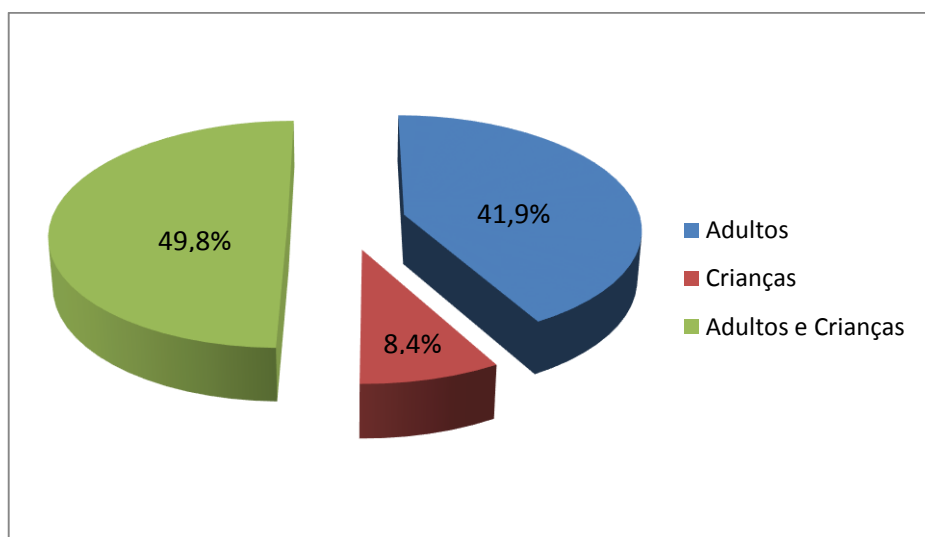


Figura 8. Distribuição dos pareceres do Comité dos Medicamentos Órfãos por população alvo (2007- 2009) (Adaptado de Orphan medicines in numbers, 2010).

ii) Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado de um Medicamento Órfão

Em janeiro de 1995 foi implementado o sistema Europeu para autorização de medicamentos para uso humano e veterinário com o objetivo de garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos (Gonçalves, 2009).

O sistema Europeu compreende quatro procedimentos para concessão de autorização de introdução no mercado de um medicamento em mais do que um Estado-Membro: o procedimento centralizado, o procedimento descentralizado, o procedimento de reconhecimento mútuo e o procedimento nacional (Gonçalves, 2009).

Segundo o Artigo 3(1) do Regulamento CE n.º 726/2004, o procedimento centralizado é obrigatório para medicamentos de terapia avançada, e de acordo com o definido no Regulamento CE n.º 1394/2007, para produtos biotecnológicos, nomeadamente derivados do DNA recombinante, genes de expressão controlada para proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas, incluindo células de mamíferos transformadas, métodos de anticorpos monoclonais e hibridomas, para medicamentos órfãos, de acordo com o Regulamento CE n.º 141/2000, e para medicamentos de uso humano contendo uma nova substância ativa, que não tenha sido autorizada à data de entrada em vigor do Regulamento CE N.º 726/2004 na Comunidade e que se destine ao tratamento do Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), cancro, doenças neurodegenerativas, diabetes, para doenças auto-imunes e outras disfunções imunológicas e doenças virais (Regulamento (CE) N.º 726/2004; Mesquita, 2011; EMA, 2014).

Os pedidos de AIM pelo procedimento centralizado são feitos diretamente à EMA e conduzem à obtenção de uma introdução mais rápida e direta do medicamento no mercado Europeu.

A instrução do processo do pedido de AIM por Procedimento Centralizado está contemplada no Regulamento (CE) N.º. 726/2004 do Parlamento Europeu e do

Conselho, de 31 de março de 2004. Todos os pedidos de AIM têm que ser acompanhados de informações e documentos mencionados na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos de uso humano (Regulamento (CE) N.º 726/2004; Mesquita, 2011; EMA, 2014; Diretiva 2001/83/CE; CE, 2011).

Quando um promotor apresentar o pedido de Autorização para a Introdução no Mercado (AIM) de um medicamento órfão à EMA tem que fornecer a informação de que o medicamento em causa já possui a designação de órfão, bem como o relatório com os critérios que deram origem à respetiva designação e às respetivas informações atualizadas sobre esses critérios, nomeadamente (CE, 2011):

- 1) Qual a indicação terapêutica proposta que insere o medicamento no âmbito da designação de medicamento órfão;
- 2) Se a patologia para a qual foi concedida a designação medicamento órfão ainda continua a ser considerada crónica debilitante e se coloca a vida dos doentes em risco;
- 3) Se a prevalência dessa doença ainda é inferior a 5 pessoas em 10.000 na CE;
- 4) Se ainda se mantém o pressuposto de que o medicamento pode beneficiar aqueles que sofram de uma doença rara e se a designação do medicamento assentou na demonstração de benefício significativo.

O COMP avaliará as informações prestadas pelo promotor em simultâneo com a avaliação do pedido de AIM pelo CHMP. Em caso de dúvida acerca da validade dos critérios que deram origem à designação de medicamento órfão o promotor pode ser solicitado a complementar as informações enviadas, quer oralmente, quer por escrito (Denis *et al.*, 2009).

Na figura 9 apresentam-se os aspetos regulamentares do procedimento de autorização de um medicamento órfão.

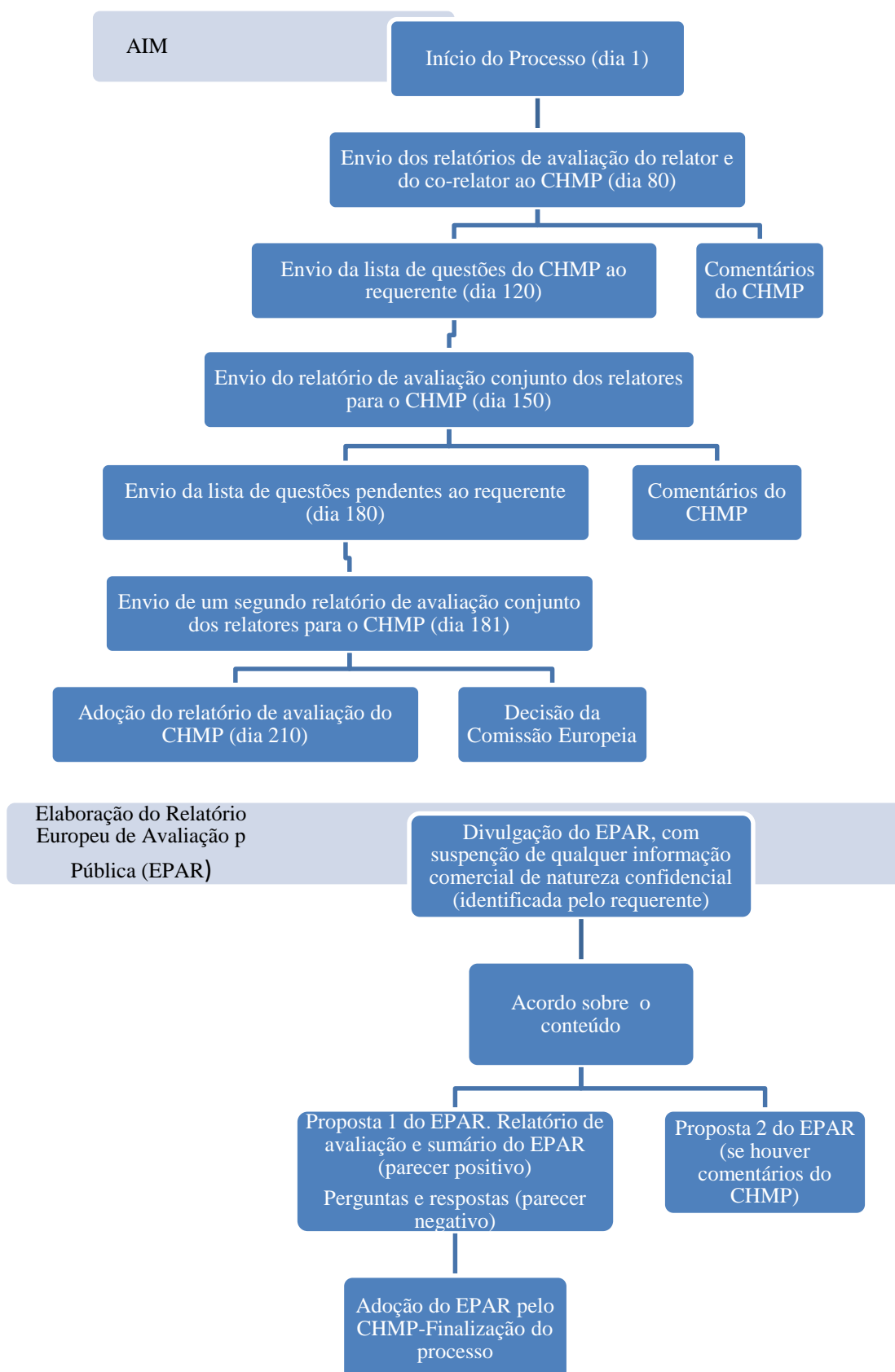


Figura 9. Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento órfão (Adaptado de Denis *et al.*, 2009).

1.3.1. Impacto em Termos de Saúde Pública

O interesse público à cerca das Doenças Raras e das suas consequências a nível da Saúde Pública é recente na Europa. As autoridades de Saúde Pública e decisores políticos não tinham planos de ação para estas, uma vez que a especificidade de cada doença impossibilita o desenvolvimento de uma prática e Saúde Pública específica para cada doença rara. Atualmente a Europa apresenta uma abordagem global permitindo estabelecer políticas de Saúde Pública nos domínios da investigação científica e biomédica, investigação e desenvolvimento de medicamentos, política industrial, informação e formação, benefícios sociais, hospitalização e tratamento em ambulatório (Rare Diseases, 2014).

As Doenças Raras em termos de Saúde Pública são consideradas uma prioridade no âmbito quer do programa de saúde, quer do programa de investigação da União Europeia. Embora estas doenças possam, em alguns casos, serem detetadas à nascença ou infância mais de 50% surgem na idade adulta ou são tardiamente detetadas o que colocam em causa a sobrevivência do doente, a sua integração social uma vez que na maioria são cronicamente debilitantes (Saúde na União Europeia. Doenças Raras, 2014).

Como a grande maioria das Doenças Raras não têm cura, os seus tratamentos e o seu diagnóstico precoce são difíceis, uma rede de prestação de cuidados adequados é fundamental para que estes doentes possam melhorar a sua qualidade de vida e aumentar a sua esperança de vida (Saúde na União Europeia. Doenças Raras, 2014).

No contexto da política de saúde em termos de Doenças Raras estas devem ser contempladas das seguintes demandas: o tratamento e serviços especializados de reabilitação que promovam a melhoria da qualidade de vida dos pacientes; as Doenças Raras devem beneficiar de medicamentos órfãos capazes de interferir na evolução da doença, e a utilização de outros tratamentos já estabelecidos para outras doenças, que ajudem a atenuar os sintomas das Doenças Raras (Saúde na União Europeia. Doenças Raras, 2014).

A introdução do Regulamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos permitiu o desenvolvimento de novos medicamentos, dando resposta a uma série de doenças para as quais não existia qualquer tratamento no mercado. Ao abrigo da legislação farmacêutica em vigor, a EMA pode emitir pareceres sobre a utilização compassiva de medicamentos, ou seja, o acesso a estes pelos doentes aos mesmos antes da sua aprovação. Com esta medida, o número de doentes portadores de uma Doença Rara extremamente debilitante ou de um cancro raro podem atualmente ser tratados de um modo eficaz, melhorando assim o seu estado de saúde e a sua qualidade de vida, bem como aumentando a esperança média de vida. Em alguns casos, os doentes chegam a ter uma vida perfeitamente ativa, o que diminui os encargos económicos dos países com estes doentes, nomeadamente em termos sociais (Saúde na União Europeia. Doenças Raras, 2014).

Por outro lado, as terapêuticas inovadoras na administração dos medicamentos no domicílio pela utilização de dispositivos de administração de medicamentos e dos cuidados domiciliários de enfermagem têm reduzido o número de doentes hospitalizados e conseqüentemente os encargos sócio-económicos associados ao tratamento e cuidados destes doentes (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto).

O rastreio neonatal também é uma prática eficiente e evita as incapacidades nas crianças afetadas com certo tipo de doenças como é o caso da fenilcetonúria e do hipotireoidismo congénito. Com a evolução tecnológica podem agora ser realizados muitos testes, a baixo custo para uma vasta gama das Doenças Raras, nomeadamente, as desordens metabólicas e os problemas genéticos de saúde em geral. A cooperação nesta área é fundamental de forma a serem obtidos dados que ajudem os Estados-Membros a delinear estratégias de rastreio à população, incluindo o rastreio neonatal, para a despistagem de Doenças Raras e de potenciais doenças novas (COM, 2008).

1.3.2. Investimento por parte da Indústria Farmacêutica e outros Agentes

Um medicamento tem como requisito de introdução no mercado o impacto económico que tem na sociedade, nomeadamente, quando nesta existem recursos limitados.

Em termos práticos, a avaliação económica de medicamentos pretende determinar se um novo medicamento, embora mais caro, tem vantagens clínicas (maior eficácia, melhor perfil de efeitos secundários, maior comodidade de administração, etc.) em relação aos medicamentos já existentes no mercado e se essas vantagens clínicas compensam o aumento de custos, tabela 1 (Medeiros, 2002).

Tabela 1. Relação da utilização dos diferentes tipos de avaliação económica (Adaptado de Medeiros, 2002).

Utilização dos Diferentes Tipos de Avaliação Económica	
Minimização de Custos	Aplica-se quando os tratamentos têm as mesmas consequências clínicas.
Custo-Benefício	Aplica-se a valorização monetária dos benefícios; não suscita muita ambiguidade mas é de difícil implementação.
Custo-Efetividade	Aplica-se quando existe um objetivo terapêutico bem definido.
Custo-Utilidade	Aplica-se quando é importante valorizar a qualidade de vida.

Dados de um estudo de avaliação económica, conduzido por uma equipa composta por elementos da EuropaBio (Associação Europeia de Bioindústrias) e da EBE (Empresas Biofarmacêuticas Emergentes), evidenciam que, desde a implementação do Regulamento dos Medicamentos Órfãos, um número significativo de empresas start-ups foram criadas e muitas outras iniciaram a sua investigação na área das Doenças Raras. Cerca de um terço das empresas envolvidas no estudo foram criadas a partir de 2000, sendo que 20% haviam já sido criadas entre 1997-1999, período em que as medidas de Saúde Pública em relação aos medicamentos órfãos e que viriam a integrar o novo Regulamento Europeu já eram conhecidas. Em termos de emprego verificou-se uma influência positiva, com um aumento do número total de colaboradores (43%) entre 2000 e 2004. As despesas em I&D na área das Doenças Raras evidenciaram um crescimento sustentado em comparação ao investimento global em outras áreas. As empresas investiram, de uma forma geral, cerca de duas vezes mais entre 2000 e 2004 (Westermarck, 2007).

2. Medicamentos Órfãos na Europa

2.1. Projeto Europeu de Desenvolvimento de Planos Nacionais em Matéria de Doenças Raras (EUROPLAN)

Desde 2008, as Doenças Raras são uma área prioritária para a ação em programas de Saúde Pública, considerando-se as Doenças Raras como um todo, e não isoladamente, apesar das suas especificidades.

O Projeto Europeu para o Desenvolvimento de Planos Nacional para Doenças Raras (EUROPLAN) é um projeto do Programa de ação comunitária no domínio da Saúde Pública que começou em abril de 2008.

O projeto EUROPLAN, cofinanciado pela Comissão Europeia, foi concebido para apoiar os esforços das autoridades nacionais para desenvolver estratégias de Saúde Pública sobre Doenças Raras em toda a Europa visando a promoção de planos nacionais para estas doenças. Esta é uma forma de apoiar a estratégia comunitária em matéria de Doenças Raras, tal como consta da Recomendação do Conselho adotada em 2009 (2009 / C 151 / 02) (EURODIS, Bignami, 2007).

O projeto EUROPLAN (2010-2011), liderado pelo *Instituto Superiore di Sanità* (IT), foi o primeiro programa de ação comunitária no domínio da Saúde Pública a beneficiar de financiamento. Este tinha como objetivo desenvolver recomendações para a elaboração de planos estratégicos para as Doenças Raras (Bignami, 2007).

O projeto, que decorreu entre abril de 2008 e março de 2011, envolveu representantes das autoridades nacionais de saúde de 21 Estados-Membros, tendo reunido 57 parceiros associados e colaboradores de 34 países. Durante este período as iniciativas tomadas tiveram como objetivos facilitar a implementação das iniciativas nacionais e estimular a exploração de possíveis sinergias. Os resultados deste projeto permitiram, a: elaboração de um relatório sobre indicadores para monitorizar a implementação com a finalidade de avaliar o impacto de um plano ou estratégia nacional no domínio das Doenças Raras,

que serviu de base para a adoção das recomendações do Comité de Peritos da União Europeia em matéria de Doenças Raras (EUCERD) sobre indicadores-chave para os planos/estratégias nacionais no domínio das Doenças Raras, discutir as recomendações com as partes interessadas e a divulgação das recomendações (EUCERD, 2013).

O sucesso da primeira fase do EUROPLAN (2010-2011) levou a prosseguir este projeto para a segunda fase do EUROPLAN (2012-2015) com este novo projeto.

A Comissão continua a apoiar a preparação de planos nacionais nos países em que esses planos ainda não estão em vigor. O projeto EUROPLAN (2012-2015) conta com o apoio do EUCERD, em especial nas atividades que se relacionam com a assistência técnica aos Estados-Membros com dificuldades específicas na preparação do seu plano ou estratégia nacional (EUCERD, 2013).

A ação conjunta do EUCERD abrange um período de 42 meses (março de 2012 - agosto de 2015). Apoiar os Estados-Membros no desenvolvimento de estratégias, no mapeamento da prestação de serviços sociais especializados e na integração das Doenças Raras nas principais políticas sociais, bem como no apoio à implementação de um sistema de codificação e classificação das Doenças Raras nos Estados-Membros da CE/ EEE e não membros da CE, os países da EFTA. A ação conjunta também proporciona apoio à produção da OrphaNews Europe e do relatório anual sobre o ponto da situação relativamente às atividades relacionadas com as Doenças Raras na Europa (COM, 2008).

Para atingir este objetivo geral do programa este tem como objetivos específicos:

1. Estabelecer uma equipa de trabalho na área da saúde de Doenças Raras, esta equipa de trabalho irá fornecer assistência técnica e competências aos responsáveis pela implementação do plano. Os participantes serão apoiados metodologicamente e tecnicamente. Será implementado um *site* para partilhar e divulgar experiências, documentos, e as atividades proporcionando a aquisição de novas competências no desenvolvimento de estratégias de Saúde Pública e dos planos (EUROPLAN).

2. Para produzir uma proposta operacional, coerente e viável para os planos, cada participante contribuirá com a recolha de dados e identificação de pontos fortes e aspetos críticos para o desenvolvimento de estratégias de Saúde Pública e de planos (EUROPLAN) segundo as características específicas de cada país (tamanho, PNB, sistema de saúde, etc.).

3. Promover Conferências Nacionais EURORDIS com vista a apoiar o processo de elaboração do plano nacional e permitir a divulgação dos documentos redigidos nessas conferências com especial atenção aos países que não organizaram nenhuma (EUROPLAN). O sucesso das Conferências nacionais EUROPLAN reside na adoção de uma metodologia comum, na discussão dos assuntos relevantes para os doentes raros nos países europeus e em fomentar a implementação de medidas/políticas concretas a nível nacional. A implementação do formato comum reflete as linhas orientadoras comuns das políticas europeias, com um grau de flexibilidade que responda às necessidades nacionais e a situações específicas. As conferências pretendem ajudar as pessoas com Doença Rara a ter uma vida melhor, através da implementação, promoção e melhoria constante das estratégias nacionais. O debate é aberto a todos os interlocutores relevantes para as Doenças Raras, tais como: doentes, familiares de doentes, cuidadores, associações, médicos, enfermeiros, terapeutas, Estado, indústria farmacêutica, estudantes da área médica, de ciências da educação, da área social e público em geral (Aliança-Sociedade Portuguesa de Doenças Raras, 2014).

A monitorização e a avaliação dos planos nacionais são os aspetos mais importantes desta iniciativa (COM, 2008).

Portugal, a Croácia, a França, a Lituânia, e a Espanha baseiam a sua estratégia de monitorização das Doenças Raras nos indicadores EUROPLAN, já a Bulgária e a Eslováquia não têm qualquer estratégia de monitorização. Nos restantes países estão em desenvolvimento estratégias de monitorização.

O Programa Nacional, em Portugal, para as Doenças Raras que se encontra num período de consolidação procura atingir os seguintes objetivos gerais e específicos (Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR)):

- Melhorar as respostas nacionais às necessidades de saúde não satisfeitas das pessoas com Doenças Raras e das suas famílias;
- Melhorar a qualidade dos cuidados de saúde prestados às pessoas com Doenças Raras;
- Criar a rede nacional de centros de referência de Doenças Raras;
- Melhorar o acesso das pessoas com Doenças Raras a cuidados adequados;
- Melhorar os mecanismos de gestão integrada das Doenças Raras;
- Melhorar o conhecimento e a produção nacional de investigação sobre Doenças Raras;
- Promover a inovação terapêutica em matéria de medicamentos para Doenças Raras;
- Assegurar a cooperação transnacional no âmbito da União Europeia e da Comunidade dos Países de Língua Oficial Portuguesa (COM, 2008).

O Programa de Doenças Raras tem como população-alvo, todos os indivíduos afetados por uma Doença Rara, considerados no contexto das suas famílias e comunidades, independentemente do grau de incapacidade que possuam.

2.2. Desafios para a Europa - Horizonte 2020

O Programa Horizonte 2020 é um Programa-Quadro Comunitário da UE para o financiamento da Investigação & Inovação da UE que tem como objetivo continuar a promover a investigação no domínio das Doenças Raras, em benefício dos doentes na Europa e em todo o mundo sobre Doenças Raras e do Consórcio Internacional para a Investigação sobre Doenças Raras (IRDiRC)20 para o período entre 2014-2020 (COM, 2008).

O Horizonte 2020 tem um orçamento global superior a 77 mil milhões de euros para este período e é o maior instrumento da Comunidade Europeia especificamente orientado para o apoio à investigação, através do cofinanciamento de projetos de investigação, inovação e demonstração. O apoio financeiro é concedido através de concursos e mediante um processo independente de avaliação das propostas apresentadas (COM, 2008).

Este programa assenta em três pilares fundamentais com âmbitos diferentes, segundo a figura 10.

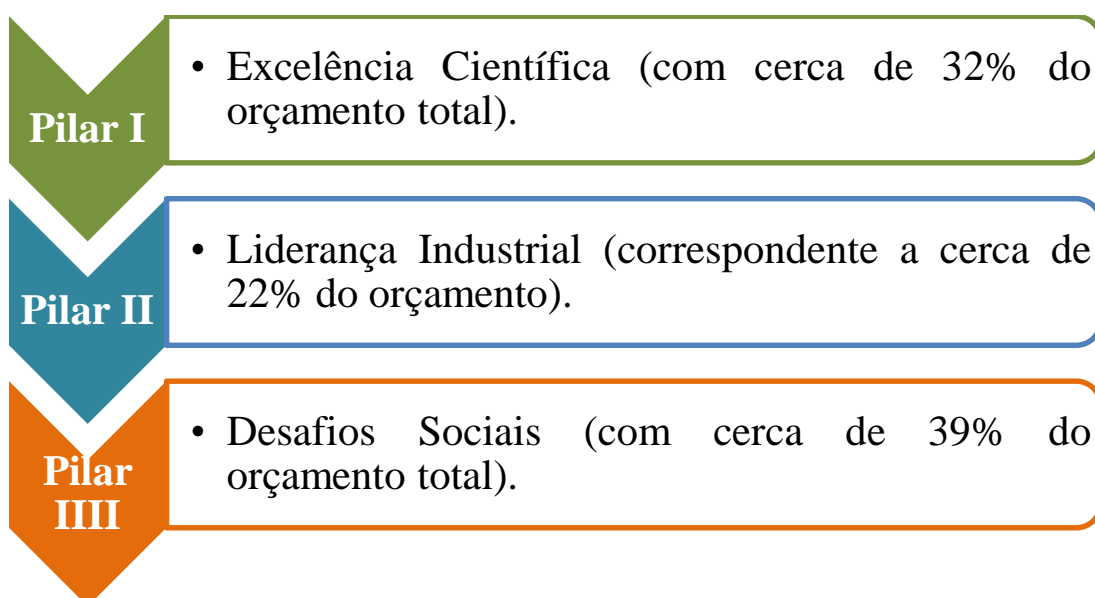


Figura 10. Os três pilares fundamentais do Programa Horizonte 2020.

O Programa Horizonte 2020 ainda contribui para o apoio financeiro do Joint Research Center da Comissão Europeia com cerca de 2% do seu orçamento total (COM, 2008).

Para além destes três pilares, existem ainda outros instrumentos que representam, no total, cerca de 6% do orçamento do Programa Horizonte 2020.

Um dos aspetos importantes para o sucesso deste programa é os registos e as bases de dados de doentes sendo estes instrumentos primordiais para a investigação ao nível das

Doenças Raras facilitando o planeamento dos cuidados de saúde prestados aos doentes. A gestão dos dados permite obter uma amostra representativa para a investigação na área epidemiológica e/ou na área clínica. Estes dados são de extrema importância para avaliar a exequibilidade dos ensaios clínicos, permitir o planeamento dos mesmos e dar apoio à angariação de doentes. Podem igualmente ser utilizados para a medição da qualidade, da segurança, da eficácia e da eficiência de um tratamento (COM, 2008).

Em janeiro de 2014 havia 588 registos de Doenças Raras distribuídos do seguinte modo: 62 europeus, 35 mundiais, 423 nacionais, 65 regionais e 3 indefinidos, figura 11.

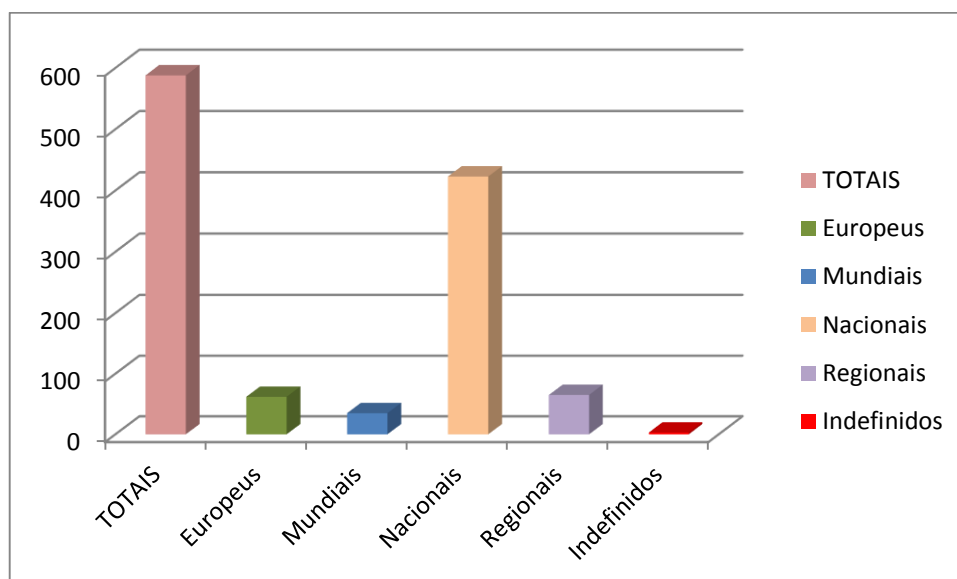


Figura 11. Número de registos de Doenças Raras em janeiro de 2014 (Adaptado de COM, 2008).

A maioria dos registos são realizados por instituições públicas e académicas, sendo que uma minoria é realizada por empresas farmacêuticas ou de biotecnologia e outros por organizações de doentes.

A Orphanet publicou uma panorâmica das questões relacionadas com o estabelecimento, a governação e o financiamento de registos académicos.

Contudo verifica-se pouca interoperacionabilidade entre os registos de Doenças Raras e entre entidades o que compromete o potencial dos registos.

Assim sendo, o Centro Comum de Investigação da Comissão Europeia está atualmente a desenvolver uma Plataforma Europeia para o Registo de Doenças Raras com os seguintes objetivos: proporcionar um ponto comum de acesso para a informação de todas as partes interessadas sobre os registos de doentes com Doenças Raras, prestar apoio aos registos novos e aos já existentes tendo em vista a sua interoperacionabilidade. Esta Comissão incentiva o intercâmbio de experiências a fim de ajudar os Estados-Membros a desenvolver os seus planos ou estratégias nacionais no domínio das Doenças Raras. Neste momento a comissão ajudou a instituir planos específicos para 16 Estados-Membros em comparação com apenas 4 em 2008 e um número significativo de Estados-Membros estão perto de adotar um plano (COM, 2008).

Existem Estados-Membros que não dispõem de um plano ou de uma estratégia nacional. A maioria dos Estados-Membros ou se dispõem de um plano ou de uma estratégia nacional, a sua implementação é muito recente e carece de acompanhamento. O apoio é a principal prioridade do trabalho desta Comissão.

Apesar dos progressos atingidos, o caminho a percorrer para garantir que as pessoas que sofrem de Doenças Raras possam beneficiar de um diagnóstico correto e um melhor tratamento possível em toda a UE ainda é longo. É por este motivo que a ação em matéria de Doenças Raras ocupa uma posição de destaque no novo programa de saúde e no Horizonte 2020 (COM, 2008).

Para reforçar o apoio aos Estados-Membros, serão implementadas as seguintes ações:

- Manter o papel de coordenação da UE no desenvolvimento da política da UE em matéria de Doenças Raras e apoiar os Estados-Membros nas suas atividades a nível nacional.

- Continuar a apoiar o desenvolvimento de planos/estratégias nacionais sobre Doenças Raras de elevada qualidade na União Europeia.
- Proporcionar um apoio continuado ao Consórcio Internacional para a Investigação sobre Doenças Raras e a iniciativas desenvolvidas sob a sua égide.
- Continuar a assegurar a codificação adequada das Doenças Raras.
- Desenvolver mais esforços no sentido de diminuir as desigualdades entre os doentes com Doenças Raras e os doentes que sofrem de afeções mais comuns e apoiar iniciativas destinadas a promover a igualdade de acesso ao diagnóstico e ao tratamento.
- Continuar a promover a responsabilização dos doentes em todos os aspetos do desenvolvimento das políticas em matéria de Doenças Raras.
- Prosseguir com as atividades de sensibilização do público sobre as Doenças Raras e com a atividade da UE neste domínio.

3. Medidas de Incentivo aos Medicamentos Órfãos na Europa

Os promotores titulares de medicamentos órfãos estão abrangidos por diversos incentivos comunitários e nacionais ao desenvolvimento de medicamentos órfãos ou compensações, ver tabela 3. Estes incentivos têm como objetivo o apoio à investigação e desenvolvimento de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção ou terapêutica de Doenças Raras. Está também prevista a obtenção de exclusividade, para a indicação terapêutica em causa, durante um período de dez anos. No futuro se as exigências relativas à apresentação dos dados sobre o uso pediátrico destes medicamentos forem integralmente cumpridas (Regulamento (CE) n° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico, que altera o Regulamento (CE) n° 1768/92, a

Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2) prevê-se alargamento de dez para doze anos do período de exclusividade dos medicamentos órfãos no mercado (Heemstra *et al.*, 2008; Sepodes, 2013).

Desde 2005, a avaliação de AIM de medicamentos órfãos faz-se exclusivamente pelo procedimento centralizado, beneficiando de reduções de taxas. Por este motivo, a Comunidade atribui anualmente à EMA uma contribuição especial, independente da prevista no artigo 57º do Regulamento (CEE) 2309/93. Esta contribuição deve ser utilizada pela agência apenas para compensar o não pagamento total ou parcial das taxas devidas ao abrigo das regras comunitárias aprovadas nos termos desse mesmo regulamento. Para a aplicação desta isenção ou redução no pagamento de taxas as autorizações de introdução no mercado de medicamentos órfãos apenas devem abranger as indicações terapêuticas que observem os critérios estabelecidos no artigo 3º do Regulamento (CE) 141/2000, o que não prejudica a eventual apresentação de um pedido distinto de introdução no mercado relativo a indicações não abrangidas pelo Regulamento. Entre os incentivos financeiros existentes encontram-se reduções de taxas a vários níveis, ver tabela 2 (Sepodes, 2013).

Durante o desenvolvimento do medicamento os promotores têm aconselhamento científico gratuito por parte da EMA e a possibilidade de acesso direto destes medicamentos ao procedimento centralizado e é lhes concedida a participação direta em programas de desenvolvimento de medicamentos da EU (Heemstra *et al.*, 2008; Sepodes, 2013).

As iniciativas adotadas a nível nacional neste domínio incluem, principalmente, incentivos fiscais, lançamento de projetos nacionais de I&D, redução no valor de taxas e prestação de aconselhamento científico /administrativo (Heemstra *et al.*, 2008).

Tabela 2. Visão geral sobre os incentivos e outras compensações concedidas aos medicamentos órfãos na Europa (Denis *et al.*, 2009; Sepodes, 2013).

Incentivos

Acesso a financiamento comunitário para I&D;

Acesso direto ao procedimento de autorização centralizado;

Assistência Protocolar e Aconselhamento Científico;

10 anos de exclusividade de mercado;

Incentivos financeiros concedidos a nível nacional.

Outras compensações

Reduções no valor das taxas pagas à Agência:

- 100% a nível de apoio protocolar e fases subsequentes;
- 100% em inspeções de pré-autorização;
- 50% em novas submissões para autorização de comercialização;
- 50% em atividades pós-autorização, incluindo taxas anuais (apenas aplicáveis a pequenas e médias empresas) no primeiro ano após autorização de comercialização.

4. O Caso Tafamidis

A Polineuropatia Amilóide Familiar (PAF), mais conhecida por “Doença dos Pezinhos”, é considerada uma doença de transmissão autossómica dominante, figura 12, endémica em Portugal e de elevada prevalência, mais de 90% dos indivíduos portadores desta mutação do gene da transferrina (TTR) desenvolvem a doença na idade adulta (Pessoa e Sérgio, 2012).

A deteção precoce da doença permite o tratamento atrasando a sua evolução natural, melhorando a sintomatologia, qualidade de vida e sobrevida (Pessoa e Sérgio, 2012).

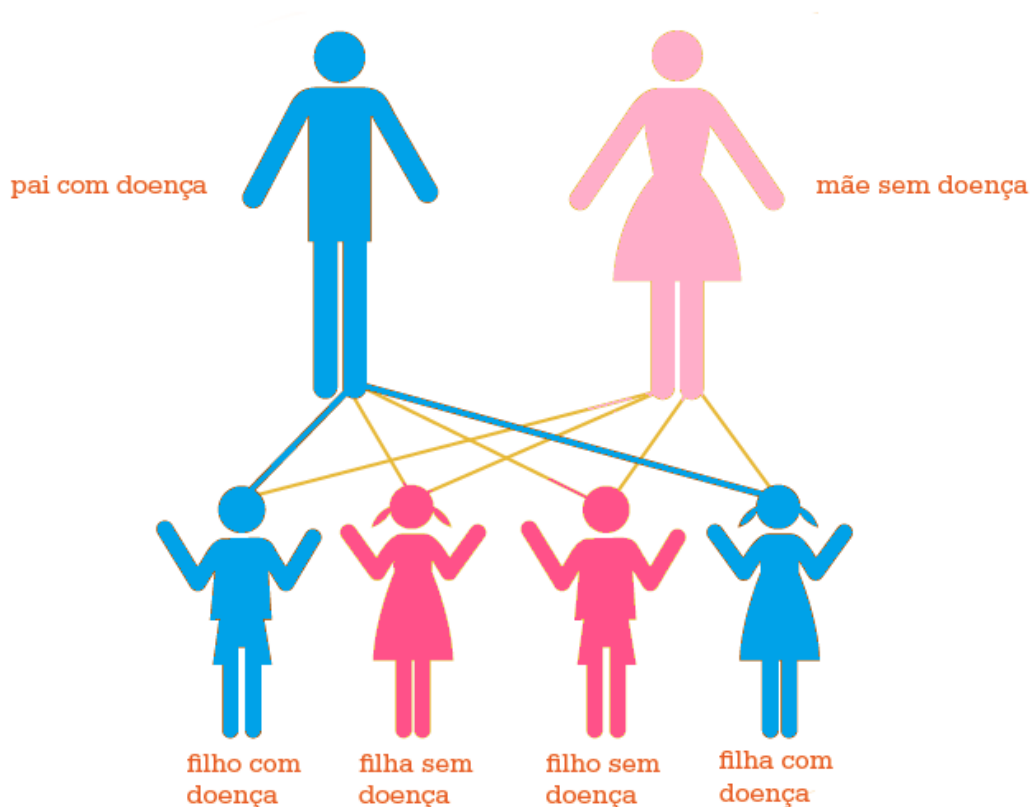


Figura 12. Transmissão autossômica dominante (Adaptado de Pfizer, 2013).

A mutação no gene da TTR leva à produção de uma proteína anómala de estabilidade reduzida, que vai formar fibrilhas de amilóide que depositam-se nos tecidos nervosos levando ao desenvolvimento desta doença neurodegenerativa progressiva, irreversível e potencialmente fatal na maioria dos casos, ocorrendo a morte ao fim de uma média de 11 anos de doença (Pfizer, 2013).

Os primeiros sintomas da doença dos pezinhos são formigueiros constantes nos pés e uma perda de sensibilidade à temperatura e daí o nome popular "doença dos pezinhos" (Pfizer, 2013).

As manifestações clínicas desta doença são: alterações da sensibilidade, alterações musculares e da mobilidade, alterações dos reflexos, alterações tróficas, alterações

gastrointestinais, alterações oculares, alterações cardiovasculares e alterações renais (Pessoa e Sérgio, 2012).

A PAF envolve, mais frequentemente, os nervos periféricos, manifestando-se por neuropatia sensoriomotora e autonómica (Pessoa e Sérgio, 2012).

Até ao desenvolvimento do Tafamidis, o transplante hepático era considerado o único tratamento eficaz na PAF. Idealmente, o transplante deve ser realizado numa fase precoce da doença, ou seja, antes da instalação de qualquer disfunção neurológica e, preferencialmente, no primeiro ano após o início de sintomatologia (Pessoa e Sérgio, 2012).

São utilizados outros tratamentos como: a plasmaférese e a imunoadsorção, no entanto, estes não demonstraram ainda resultados promissores relativos à sua eficácia a longo prazo (Pessoa e Sérgio, 2012).

O Tafamidis, figura 13, foi aprovado em 2011 pela Agência Europeia de Medicamentos e pela Comissão Europeia para o tratamento da paramiloidose e apresenta um valor terapêutico acrescentado pois, apesar da eficácia modesta preenche uma lacuna terapêutica, permitindo atrasar a evolução da doença.

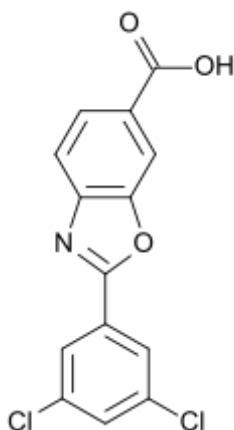


Figura 13. Fórmula química do Tafamidis (wikipedia).

Com relação ao custo-efetividade e ao impacto orçamental associados à introdução do medicamento, os respetivos valores foram considerados aceitáveis quando da introdução do medicamento no mercado, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa (Pfizer, 2013).

No entanto, foi avaliada a especificidade do medicamento e da patologia em causa, tendo sido aceite uma disponibilidade dos Estados-Membros a pagar pelo medicamento que tem em conta os seguintes fatores (Pfizer, 2013):

- É um medicamento órfão, com uma prevalência mundial de 1,1 por 100.000 pessoas, e superior a 2 por 100.000 pessoas em Portugal;
- É um medicamento para uma doença cuja prevalência ocorre em Portugal, com grande impacto social;
- A PAF é uma doença com um elevado impacto, não só pelo prognóstico invariavelmente fatal, como pela morbilidade progressiva, numa população maioritariamente de jovens adultos. A morbilidade decorrente da progressão da doença e a sua sintomatologia originam uma significativa diminuição da qualidade de vida e dependência física do doente;
- A PAF é uma doença cujo tratamento de eleição é o transplante hepático;
- A sobrevivência destes doentes depende da progressão da doença, sendo a sobrevivência média em Portugal de cerca de 10 a 11 anos após início dos sintomas;
- O Tafamidis apresenta eficácia moderada no atraso da progressão da doença.

De acordo com estas características, o Tafamidis foi autorizado para utilização em meio hospitalar, tendo sido negociadas com a empresa titular de AIM condições que permitem minimizar, quer a incerteza associada à eficácia do medicamento, quer o custo-efetividade/impacto orçamental associado à respetiva utilização (EMA, 2011).

O Tafamidis é um estabilizador inovador e específico da transtirretina (EMA, 2011).

A dissociação do tetrâmero da transtirretina em monómeros é o passo limitante do processo na patogénese da polineuropatia amiloidótica. Os monómeros com conformação nativa sofrem desnaturação parcial para produzir intermediários monoméricos com conformação anómala e propriedades amiloidogénicas. Posteriormente, estas formas intermédias agregam-se de forma inadequada em oligómeros solúveis, profilamentos, filamentos e fibrilhas de amiloide. O Tafamidis liga-se de forma não cooperativamente aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica nativa da transtirretina prevenindo a dissociação em monómeros, figura 14. A inibição da dissociação do tetrâmero da transtirretina permite retardar a progressão da doença (EMA, 2011).

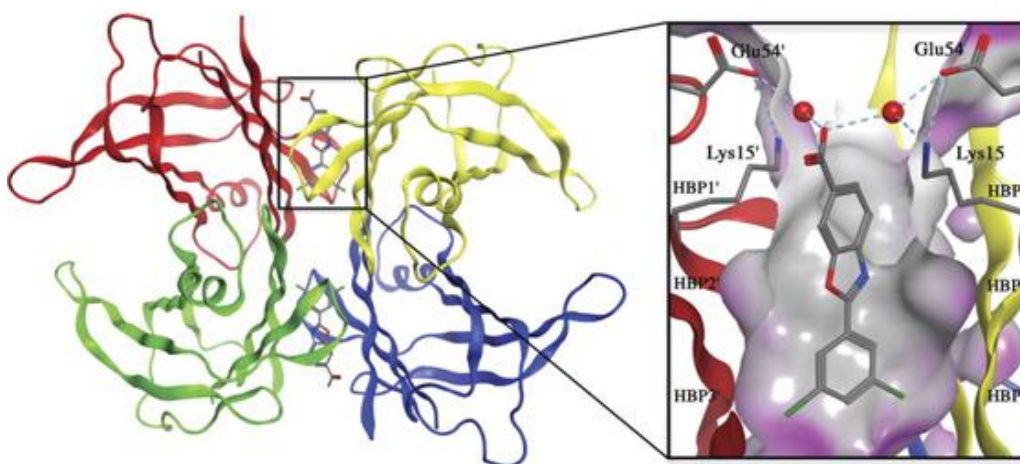


Figura 14. Ligação não cooperativamente do Tafamidis aos dois locais de ligação da tiroxina na forma tetramérica nativa da transtirretina. (PNAS: Proceedings of the National Academy of Sciences).

Os estudos clínicos revelaram que, em 60% dos doentes tratados com tafamidis, desacelerou substancialmente a progressão da doença e diminuiu a deterioração da função neurológica. Estes resultados clínicos demonstraram pela primeira vez que uma terapêutica farmacológica inverte o curso da PAF, oferecendo uma nova esperança para estes doentes e uma melhoria do seu dia a dia (Ratner, 2009).

5. Conclusões

Em conclusão, a Comissão Europeia durante estes anos tem desenvolvido iniciativas específicas, como o programa de Doenças Raras, o regulamento relativo a medicamentos órfãos, e os programas de investigação e desenvolvimento tecnológico com um balanço positivo após a implementação da legislação sobre medicamentos órfãos na UE.

Pode-se constatar que as medidas oficiais de estímulo à investigação nesta área têm dado alguns frutos no desenvolvimento de novos medicamentos, à priori vai ter grandes cotas de mercado, ou então, quando as indicações determinadas para um medicamento órfão são alargadas a patologias com elevada incidência/prevalência, viabilizando a sua comercialização com lucros, após terem beneficiado dos incentivos iniciais.

Apesar destes notáveis a acessibilidade a estes medicamentos ainda é deficitária, devido às especificidades destas doenças e ao número limitado de doentes que não garantem o reembolso económico, existem muitas Doenças Raras sem tratamento nem medicamentos, somente 10 a 20% das Doenças Raras tem.

A EMA tem sido uma peça chave para responder aos desafios resultantes dos novos desenvolvimentos científicos, ao reunir o conhecimento de diferentes Comitês especializados e ao integrar a rede de peritos criada a nível europeu. É expectável que a EMA venha a desempenhar um papel importante na identificação de lacunas no desenvolvimento de medicamentos designados órfãos, analisando as razões para a sua descontinuação e propondo ações corretivas (Gonçalves, 2011).

No futuro próximo as atividades a desenvolver devem ter por base o acesso aos medicamentos órfãos detentores de AIM, a caracterização dos doentes com Doenças Raras e a colaboração, e comunicação entre todos os intervenientes para que estes possam estar rapidamente disponíveis a todos que necessitem deles.

6. Bibliografia

Agência Europeia de Medicamentos (EMA) (2014). QRD templates, human Guidelines. [Em linha]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu>. [Consultado em 20 de novembro de 2014].

Agência Europeia de Medicamentos (EMA). (2009). *Procedure for orphan medicinal product designation – general principle*. EMA/710915/2009, Rev., 5, pp. 20.

Aliança-Sociedade Portuguesa de Doenças Raras. [Em linha]. Disponível em: <http://aliancadoencasraras.org/?p=428> title=. [Consultado em 20 de novembro de 2014].

Bignami, F. (2007). *Eurordis Survey on orphan drugs availability in Europe*. 6th Eurordis Round Table of Companies Workshop. Barcelona, 9 July 2007.

Butlen-Ducuing *et al.* (2010). European Medicines Agency support mechanisms fostering orphan drug development. *Drug News Perspect*, 23, pp. 71-81.

Carta dos Direitos Fundamentais dos Cidadãos da EU, Secção 35, 2000/C 364/01.

CE (2011). Volume 2A – Procedures for marketing authorization, chapter 4 Centralised Procedure, April 2006. [Em linha]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/chap4rev200604_en.pdf. [Consultado em 20 de novembro de 2014].

COM (2008). *Relatório sobre a implementação da Comunicação da Comissão sobre Doenças Raras: desafios para a Europa [COM(2008) 679 final] e da Recomendação do Conselho de 8 de junho de 2009 relativa a uma ação europeia em matéria de doenças raras (2009/C 151/02)*.

COM (2008). *Comunicação da Comissão ao Parlamento Europeu, ao Conselho, ao Comité económico e Social Europeu e ao Comité das Regiões -sobre Doenças Raras: desafios para a Europa*. COM(2008) 679 final.

Comissão Europeia. *Saúde na União Europeia. Doenças Raras*. **[Em linha]. Disponível em:** http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_pt.htm. **[Consultado em 18 de dezembro de 2014].**

Denis, A. *et al.* (2009). Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. KCE reports 112C. *Belgian Health Care Knowledge Centre*, pp. 6-32.

Dickinson, N. (2012). Rare diseases: posing questions that are difficult to answer. *Pharma articles*. **[Em linha]. Disponível em:** <http://www.pharmaphorum.com/articles/rare-diseases-part-1-posing-questions-that-are-difficult-to-answer>. **[Consultado em 20 de novembro de 2014].**

Diretiva 2001/83/CE do Parlamento e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. **[Em linha]. Disponível em:** http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_pt.pdf. **[Consultado em 20 de novembro de 2014].**

Doenças Raras. Raríssimas. Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras. Abril 2012.

Ekdou, L. V. (2006). *Price setting orphan drugs: Price setting orphan drugs: identifying the influential factors on the price setting of orphan drugs*. Dutch Steering Committee on Orphan Drugs. Amsterdam, pp. 156-165.

EMA - Agência Europeia de Medicamentos. QRD templates, human Guidelines. **[Em linha]. Disponível em:** <http://www.ema.europa.eu>. **[Consultado em 10 de novembro de 2014].**

EMA, European Medicines Agency (2011). Resumo das características do medicamento Vyndaqel.

EMA/COMP (2010). *Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation.* EMA/COMP/15893/2009 Final, 2 de março de 2015.

EMA/COMP/15893/2009 Final (2010). *Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation.* **[Em linha]. Disponível em:** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/07/WC500095341.pdf **[Consultado em 10 de novembro de 2014].**

EUC - European Union Committee of Experts on Rare Diseases (Nº 2008 22 91) (2011). *Report on the State of the art of Rare Disease Activities in European Union Committee of Experts on Rare Diseases part I: Overview of Rare Disease Activities in Europe and Key Developments in 2010.* **[Em linha]. Disponível em:** http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1368 **[Consultado em 10 de novembro de 2014].**

EUCERD (2011). (Nº 2008 22 91) REPORT ON THE STATE OF THE ART OF RARE DISEASE ACTIVITIES IN EUROPE OF THE EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES PART I: OVERVIEW OF RARE DISEASE ACTIVITIES IN EUROPE AND KEY DEVELOPMENTS IN 2010 (2011). **[Em linha]. Disponível em:** http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eucerd2011_report_state_of_art_raredis_activities_2.pdf. **[Consultado em 20 de novembro de 2014].**

EUCERD (2013). EUCERD RECOMMENDATIONS ON CORE INDICATORS FOR RARE DISEASE NATIONAL PLANS/STRATEGIES [Em linha]. Disponível em: http://www.eucerd.eu/wp-content/uploads/2013/06/EUCERD_Recommendations_Indicators_adopted.pdf. [Consultado em 20 de novembro de 2014].

Gonçalves, A. (2009). *Utilização de Medicamentos Órfãos em Portugal*. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina, Coimbra.

Gonçalves, A. S. P. (2011). *Regulamento europeu Relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de Experiência e Perspetivas Futuras*. Colégio da Especialidade em Assuntos Regulamentares: Ordem dos Farmacêuticos.

Heemstra, H. E. *et al.* (2008). Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. *Drug Discov Today*, 13(15–16), pp. 670-676.

Hugues, D. A.; Tunnage, B.; Yeo, S. T. (2005). Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding?. *Q J Med*, 98, pp. 829-836.

Hyde, R.; Dobrovolny, D. (2010). Orphan Drug Pricing and Payer Management in the United States: Are We Approaching the Tipping Point?. *Am Health Drug Benefits*, 3(1), pp. 15-23.

Medeiros, A. (2002). Avaliação económica dos medicamentos. *Rev Port Clin Geral*, 18, pp. 375-380.

Mesquita, A. (2011). Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, Estatuto do Medicamento. Direito Farmacêutico Anotado. 4ª Edição. Publicações Farmácias Portuguesas, Lisboa.

O Portal da União Europeia. *Rare Diseases*. [Em linha]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.htm. [Consultado em 16 de dezembro de 2014].

Pessoa, M.; Sérgio, C. (2012). Uma causa rara de hipertensão arterial secundária. *Rev Port Med Geral Fam*, 28, pp. 126-33.

Pfizer, (2013). Doença dos Pezinhos - sabe mesmo tudo? Causas, sintomas e importância do diagnóstico precoce. *TTR-FAP Prim Care Portugal*, 5, pp. 1-8.

Portal da saúde. [Em linha]. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+raras/doencasraras.htm>. [Consultado em 23 de novembro de 2014].

Rascati, K. (2010). *Introdução à Farmacoeconomia*. Porto Alegre, Artmed.

Ratner, M. (2009). Spotlight focuses on protein-misfolding therapies. *Nature Biotechnology*, 27, pp. 874-874.

Regulamento (CE) N.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos. [Em linha]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_en.pdf. [Consultado em 20 de novembro de 2014].

Regulamento (CE) nº141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 1999 (J. O. L 18/2 de 22-01-2000).

Sepodes, B. Mota-Filipe, H. (2013). Doenças Raras e Medicamentos Órfãos. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, I(2), pp. 73-78.

Shah, R. R. (2006). Regulatory framework for the treatment of orphan medicines. Oxford PharmaGenesis. [Em linha]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11567/> [Consultado em 20 de novembro de 2014].

Souza, M. V. *et al.* (2007). Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: exemplo de doenças lisossômicas. *Revista Ciência & Saúde Coletiva*, 15(3), pp. 3443-3454.

Westermarck, K. (2007). The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the Future. *Pharmaceuticals Policy and Law*, 9, pp. 327-342.

7. Anexos

I. Últimas Autorizações de Introdução no Mercado de Medicamentos Órfãos

Fonte: <http://www.eurordis.org/pt-pt/medicamentos-orfaos>.

i. Imbruvica (ibrutinib)

Tratamento de leucemia linfocítica crônica e do linfoma de células do manto.

Janssen-Cilag International NV Belgio, Bélgica, 21 de outubro de 2014.

O Imbruvica contém a substância ativa ibrutinib.

ii. Translarna (ataluren)

Tratamento da distrofia muscular de Duchenne.

PTC Therapeutics Limited Reino Unido 31 de julho de 2014.

iii. Arzerra (ofatumumab)

Tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC) para doentes não tratados previamente.

Extensão da indicação: 5 de agosto, Glaxo Group Ltd, Reino Unido.

O Arzerra é um medicamento utilizado no tratamento do cancro que contém a substância ativa ofatumumab.

iv. Gazyvaro (obinutuzumab)

Tratamento de doentes adultos com leucemia linfocítica crônica (LLC), não tratados previamente, Roche Registration Ltd, Reino Unido, 23 de julho de 2014.

v. Sylvant (siltuximab)

Tratamento da doença de Castleman multicêntrica.

Janssen-Cilag International NV, Bélgica, 22 de maio de 2014.

vi. Vimizim (elosulfase alfa)

Tratamento da mucopolissacaridose, tipo IVA (MPS IVA).

BioMarin Europe Ltd, Reino Unido, 28 de abril de 2014.

vii. Delyba (delamanid)

Tratamento da tuberculose.

Otsuka Novel Products GmbH, Alemanha, 28 de abril de 2014.

viii. p-aminosalicylic acid Lucane (ácido para-aminossalicílico (PAS))

Tratamento da tuberculose multirresistente.

Lucane Pharma SA, França, 07 de abril de 2014.

ix. Ácido cólico FGK (ácido cólico)

Tratamento de erros congénitos da síntese do ácido biliar primário.

FGK Representative Service GmbH, Alemanha, 04 de abril de 2014.

O Ácido cólico FGK é um medicamento que contém a substância ativa o ácido cólico.

x. Cometriq (cabozantinib)

Tratamento de cancro medular da tiroide.

TMC Pharma Services Ltd, Reino Unido, 21 de março de 2014.

xi. Sirturo (bedaquilina)

Tratamento da tuberculose multirresistente.

Janssen-Cilag International N.V., Bélgica, 5 de março de 2014.

xii. Adempas (riociguat)

Tratamento de hipertensão arterial pulmonar (HAP), incluindo a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

Bayer Pharma AG, Alemanha, 27 de março de 2014.

xiii. Opsumit (macitentan)

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Actelion Registration Ltd, Reino Unido, 20 de dezembro de 2013.

xiv. Orphacol

Tratamento de erros congénitos na síntese do ácido biliar primário, ácido cólico.

Laboratoire CTRS, França, 12 de setembro de 2013.

xv. Defitelio (defibrotido)

Tratamento da doença veno-oclusiva hepática (DVO) grave.

Gentium S.p.A, Itália, 18 de outubro de 2013.

xvi. Imnovid (pomalidomide)

Tratamento do mieloma múltiplo.

Celgene Europe Ltd, Reino Unido, 5 de agosto de 2013.

xvii. Procysbi (cisteamina (na forma de bitartrato de mercaptamina))

Tratamento da cistinose nefropática (que afeta os rins).

Raptor Pharmaceuticals Europe, Holanda, 6 setembro de 2013.

xviii. Iclusig (ponatinib)

Tratamento de leucemia mieloide crónica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Ariad Pharma Ltd, Reino Unido, 1 de julho de 2013.

xix. Revlimid (lenalidomide)

Extensão da indicação: Tratamento do mieloma múltiplo.

Celgene Europe Ltd., Reino Unido, 25 de abril de 2013.

xx. Bosulif (bosutinib)

Tratamento de adultos com leucemia mieloide crónica (LMC).

Pfizer Limited, Reino Unido, 27 de março de 2013.

xxi. NexoBrid (concentrado de enzimas proteolíticas enriquecido em bromelaína)

Tratamento de queimaduras da pele profundas, de espessura parcial e total.

Teva Pharma GmbH, Alemanha, 27 de março de 2013.

xxii. Glybera (alipogene tiparvovec)

Tratamento da deficiência da lipoproteína lipase.

uniQure biopharma B.V., Holanda, 25 de outubro de 2012.

xxiii. Adcetris (brentuximab vedotina)

Tratamento de linfoma de Hodgkin.

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, Reino Unido, 25 de outubro de 2012.

xxiv. Signifor (pasireotido)

Tratamento de doença de Cushing.

Novartis Europharm Limited, Reino Unido, 24 de março de 2012.

xxv. Dacogen (decitabina)

Tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA).

Janssen-Cilag International NV, Belgium, Bélgica, 20 de setembro de 2012.

xxvi. Revestive (teduglutide)

Tratamento da síndrome do intestino curto.

Nycomed Danmark APS, Dinamarca, 30 agosto de 2012.

xxvii. Jakavi (ruxolitinib)

Tratamento da mielofibrose.

Novartis Europharm Limited, UK, Reino Unido, 23 de outubro de 2012.

xxviii. Kalydeco (ivacaftor)

Tratamento da fibrose quística.

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Ltd., Reino Unido, 23 de julho de 2012.

II. Doenças Raras, a sua sintomatologia e possível tratamento

Tabela 1. Doenças Raras, a sua sintomatologia e possível tratamento (Doenças Raras, 2012).

Doença rara	Sintomatologia	Tratamento
Acondroplasia	Forma mais frequente de baixa estatura, desproporcionada, de origem genética, atingindo 1 em cada 15 000 recém-nascidos, atraso das etapas motoras.	Hormona de Crescimento. Cirurgia de alongamento ósseo.
Angelman	Doença genética detetada, geralmente, entre os dois e os cinco anos de idade e que apresenta como sintomatologia défice cognitivo, descoordenação motora, cérebro mais pequeno que o normal (microcefalia), epilepsia, perturbações do sono e doença do movimento.	Medicação para melhorar as alterações comportamentais e/ou as perturbações do sono, bem como a epilepsia.
Ataxia de Friedreich	É uma ataxia hereditária recessiva. Aparece na infância ou na adolescência, mas cerca de 25% dos doentes têm formas atípicas de início tardio. Inicia-se por desequilíbrios e mais tarde surge a incapacidade de articulação das palavras e descoordenação dos movimentos das mãos, os músculos dos membros atrofiam e enfraquecem, a coluna deforma e os pés tornam-se cavos.	Não há, neste momento, qualquer tratamento eficaz. A prática de desporto (a natação é excelente) é aconselhada durante os primeiros anos da doença e a fisioterapia deve ser regular (correção dos desvios da coluna, treino da fala e marcha e cinesiterapia respiratória diária. Aconselhamento genético.
Behçet	Alteração dos estímulos do sistema imunológico. As manifestações mais frequentes são aftas, pequenas borbulhas, caroços vermelhos e dolorosos que surgem habitualmente nas pernas, manifestações oculares, dores acentuadas nas articulações, flebites de	Sem cura, pode ser tratada através da administração de anti-inflamatórios, analgésicos, anticoagulantes, imunomoduladores e imunossuppressores.

repetição, úlceras, dores de cabeça entre outros problemas.

Bernard-Soulier

Doença hemorrágica hereditária rara caracterizada por uma redução moderada no número de plaquetas e pela presença de plaquetas gigantes. Os doentes com Bernard-Soulier têm maior tendência para sofrer de hemorragias das mucosas. O diagnóstico é feito nos primeiros anos de vida, na sequência do aparecimento de equimoses, hemorragias nasais ou gengivais e/ou, mais tarde, por hemorragias abundantes após extrações dentárias, traumatismos, cirurgias ou por menstruações abundantes (no caso das senhoras).

Não há um tratamento específico para a síndrome de Bernard-Soulier embora aconselhe-se aos doentes com hemorragias frequentes, a fim de evitar a anemia com suplementos de ferro.

Charcot-Marie-Tooth

Neuropatia hereditária caracterizada pela degeneração lenta e progressiva dos músculos dos pés, pernas mãos e antebraços. Perda da sensibilidade dos membros e dos dedos, com deformação dos mesmos.

Não existe uma terapia específica.

Fisioterapia e intervenções ortopédicas, para corrigir as deformações dos pés.

Cornelia de Lange

Caraterizada por baixo peso à nascença, crescimento lento, baixa estatura e microcefalia (cabeça pequena), sinófriso, nariz curto e arrebitado, lábios finos e inclinados para baixo, e refluxo gastroesofágico.

Não tem cura.

O tratamento é multidisciplinar.

Ehlers Danlos

Mutação genéticas que interferem com a produção de colagénio, uma proteína fibrosa que confere resistência e elasticidade ao tecido conjuntivo, pele, tendões, ligamentos, cartilagem, paredes de órgãos e vasos sanguíneos. Os sintomas mais frequentes são hiper mobilidade articular, fragilidade e relaxamento cutâneo, hérnias, luxações, fraqueza/hipotonia muscular, atraso do desenvolvimento motor, escoriações frequentes e de difícil cicatrização, anomalias

Não tem cura, tratando-se apenas os sintomas e prevenindo as complicações.

Fisioterapia.

das válvulas cardíacas e rutura espontânea de artérias, aneurismas ou órgãos ocos.

Epidermólise Bolhosa

Doença genética rara, incapacitante, deformativa e dolorosa, caracterizada por bolhas e lesões na pele e nas membranas mucosas ao mínimo contato ou fricção que podem traumatizar gravemente a pele.

As bolhas podem ser hemorrágicas. As lesões costumam cicatrizar deixando marcas significativas que podem acarretar a restrição de mobilidade da pele nos locais afetados.

Também é comum o surgimento de milia (pequenos pontos brancos) após a cicatrização das feridas.

Esclerose Amiotrófica

Lateral

Doença que causa uma perda progressiva dos movimentos e da fala devido à morte dos neurónios motores. Fraqueza, atrofia e contração involuntária, localizada e descoordenada dos músculos dos membros são sinais clínicos mais proeminentes. Mais tarde, são afetadas as funções vocais e respiratórias.

Esclerose Tuberosa

Doença genética que perturba a normal diferenciação, proliferação e migração das células, numa fase precoce do desenvolvimento, resultando na formação de uma variedade de tumores benignos que podem ter repercussões importantes no desenvolvimento da criança. Sintomas neurológicos, como epilepsia e perturbação no desenvolvimento psicomotor fazem parte do quadro clínico da doença.

Spina Bífida

Malformação congénita, que ocorre no primeiro mês de

gestação e que se caracteriza pelo encerramento incompleto do tubo neural (estrutura embrionária que dá origem ao cérebro e à medula espinal) e dos arcos vertebrais posteriores.

Espondilite Anquilosante

Doença reumática inflamatória crônica que afeta principalmente as articulações da coluna.

Evolui ao longo do tempo, com dor e rigidez na parte inferior do tronco que tende a ser mais intensa de manhã ou a seguir a um período de repouso. A doença pode atingir a parte inferior ou superior do tronco e enfraquecimento dos músculos das regiões dorsal e lombar. A complicação mais frequente é a inflamação ocular e a idade habitual dos primeiros sintomas é entre a segunda e terceira década de vida.

Fenilcetonúria

Doença hereditária do metabolismo proteico envolvendo uma alteração genética que leva ao défice de uma enzima hepática (Hidroxilase da Fenilalanina) fundamental para o metabolismo da Fenilalanina, um aminoácido essencial. A acumulação dos metabolitos tóxicos da fenilalanina provoca vários danos irreversíveis a nível do cérebro, levando ao atraso mental e de desenvolvimento mais ou menos grave.

Diagnóstico-teste do pezinho.

O tratamento destas doenças consiste numa dieta hipoproteica restrita em fenilalanina.

Fibrose Quística

Doença genética e hereditária, mais frequente na raça caucasiana, com uma incidência na população de origem europeia de 1 em cada 2000-4000 nascimentos por ano. É uma doença que surge com o mau funcionamento das glândulas exócrinas do organismo (as de secreção externa). É a nível dos pulmões e do intestino que a doença manifesta-se com mais frequência, interferindo com a respiração e a digestão dos alimentos. As glândulas sudoríparas também são afetadas

produzindo um suor mais salgado.

Gaucher

Doença que resulta da mutação do gene que contém Glicocerebrosidase, uma enzima que processa o glicocerebrosídeo, um tipo de gordura. Os doentes de Gaucher, como têm uma enzima deficiente não fazem o processamento desta gordura acabando por acumular-se, progressivamente, nas células (macrófagos). Estas células espalham-se, principalmente, no fígado e baço, podendo ainda ser encontradas na medula óssea, o que provoca o enfraquecimento dos ossos. Os principais sintomas são palidez, cansaço, fraqueza devido à anemia, sangramento (principalmente de nariz) por diminuição do número de plaquetas, manchas roxas (equimoses e hematomas), dores nas pernas e nos ossos (alguns pacientes quebram os ossos com muita facilidade, até mesmo com uma leve pancada), dor e distensão abdominal por aumento do baço e do fígado.

Huntington

Doença autossómica dominante cujo defeito genético está localizado no braço curto do cromossoma 4. Os sintomas começam, frequentemente, de modo insidioso, entre os 30-50 anos de idade e são caracterizados por coreia progressiva, distonia, alterações dos movimentos oculares, alterações da personalidade e demência progressiva.

O curso é lentamente progressivo, conduzindo inexoravelmente à incapacidade extrema, em cerca de 15 anos.

Kawasaki

É, atualmente, a primeira causa de doença cardíaca adquirida nas crianças dos países desenvolvidos. Embora a sua etiologia seja desconhecida o facto de aparentemente ocorrer por surtos epidémicos, com

sinais de inflamação aguda, sugerem uma origem inoficiosa.

Cerca de 80% das crianças afetadas têm menos de 5 anos de idade. Em Portugal, a incidência anual é de 3 – 5 casos/100 000 crianças com idade inferior a cinco anos. As manifestações predominantes são uma baixa estatura pós-natal (83%) e deficiência cognitiva, ligeira a moderada (92%). As anomalias mais frequentes são as renais (em 40 a 50%), as cardiopatias congénitas (em 30 a 58% dos casos) e a fenda palatina (40%).

Machado Joseph

Doença neurodegenerativa, com início na idade adulta, que provoca perda progressiva das capacidades, sobretudo no que respeita à coordenação motora. Resulta de uma mutação do gene que codifica uma proteína, a ataxina-3. Os principais sintomas são a descoordenação da marcha, o desequilíbrio, dificuldades a nível da deglutição, dificuldades a nível da fala, visão “dupla” e “enevoada”, olhos protuberantes, rigidez dos membros e atrofia muscular.

Osteogénese Imperfeita

As Osteogénese Imperfeitas são um grupo de doenças hereditárias, responsáveis por graus variados de fragilidade óssea. Um traumatismo menor é suficiente para causar fraturas e deformações ósseas. A incidência/prevalência precisa destas doenças não é conhecida atualmente. O diagnóstico é frequentemente feito na infância; alguns casos, no entanto, permanecem por diagnosticar até à idade adulta. Um seguimento multidisciplinar ao longo de toda a vida é imperativo.

A terapia com Pamidronato, na infância, é o tratamento mais extensamente estudado, tendo-se provado benéfico. A prevenção das deficiências de vitamina D e cálcio são essenciais ao longo da vida.

Estão disponíveis várias técnicas ortopédicas e cirúrgicas para reduzir as fraturas e as deformações.

Paraparesias Espásticas Hereditárias

Grupo genético e clinicamente heterogéneo de patologia neurodegenerativa, caracterizada por espacidade (espasmos) progressiva e por reflexos muito ativos ou excessivamente reativos dos membros inferiores. Estima-se que a doença afete 1

O tratamento é sintomático e incide sobre medicação miorrelaxante (relaxamento dos músculos) e reabilitação funcional.

em cada 20 000 indivíduos na população geral Europeia, com variações em populações específicas. A PEH poderá ser herdada de forma autossómica dominante recessiva, ou de forma recessiva ligada ao cromossoma x, sendo que existem diversas formas múltiplas e dominantes.

Prader-Willi

De origem genética (ausência de alguns genes no cromossoma 15) e com uma incidência de 1 para 15 000 nados vivos esta síndrome ocorre em ambos os sexos e em todos os grupos raciais tendo características mais ou menos comuns nos seus portadores: movimentos fetais diminuídos, hipotonia durante o período neonatal, mãos e pés pequenos, baixa estatura, testículos recolhidos, atraso mental e obesidade, grave, que se estabelece na primeira infância devido a hiperfagia (ingestão de comida em excesso). Os afetados apresentam um marcante quadro obsessivo-compulsivo em relação à comida. Alguns investigadores creem que a patologia poderá ser originada por uma disfunção no hipotálamo.

Rett

Patologia grave e global do desenvolvimento que atinge o sistema nervoso central. Após o primeiro ano de vida, verifica-se a desaceleração do crescimento do perímetro cefálico. As meninas nascem sem qualquer sinal aparente de anormalidade e parecem desenvolver-se normalmente entre os 6 e os 18 meses de vida, altura em que se começa a verificar um dos principais sinais clínicos da doença, as estereotipias das mãos. A partir desta idade, estagna a sua evolução e começam a apresentar sinais de regressão física e neurológica. Começam a perder a capacidade de usar as mãos, têm problemas de equilíbrio, deixam de falar,

podem perder a marcha e demonstram sérios problemas de relacionamento com os outros.

Sarcoidose

Afeta qualquer sistema de órgãos e apresenta uma grande variedade de sinais, afeta principalmente jovens e adultos de meia-idade. A causa permanece um enigma. Muitos especialistas acreditam que a Sarcoidose pode ser precipitada por vários agentes. Muitos doentes são assintomáticos sendo diagnosticados por achados ocasionais na radiografia do tórax (20 a 40%). Naqueles que existem sintomas, os mais comuns são tosse e dor torácica.

Sjögren

Doença crônica autoimune, em que o sistema que normalmente protege o nosso organismo de doenças e infeções fica desregulado e ataca tecidos saudáveis do próprio corpo. A doença surge sobretudo entre os 40 e 50 anos, sendo comum em idades mais avançadas. O alvo principal são as células epiteliais das glândulas exócrinas atingindo, em especial, as glândulas lacrimais e salivares, originando sintomas que caracterizam a doença: olhos secos e boca seca. A secura de outros tecidos como a pele, mucosa nasal e vaginal são também muito frequentes. A síndrome pode ainda causar problemas noutras partes do organismo como articulações, músculos, pulmões, rins, tiróide, fígado, pâncreas, estômago, nervos e cérebro, provocando sinais e sintomas diversos consoante os órgãos envolvidos. A febre, as perturbações do sono e a fadiga são sintomas frequentes.

Embora não haja cura para a doença, há tratamentos que aliviam os sintomas e previnem as complicações decorrentes da secura das mucosas.

Tetralogia de Fallot

Combinação de anomalias cardíacas que abarcam um defeito importante numa das membranas ventriculares (tabique), um nascimento anormal da aorta que permite

As crianças necessitam de ser operadas para corrigir o problema. A correção cirúrgica do problema consiste em reparar o defeito do septo ventricular abrindo a estreita passagem do

que o sangue desprovido de oxigénio flua diretamente desde o ventrículo direito até ela, uma redução do orifício de saída do lado direito do coração e um aumento da grossura da parede do ventrículo direito. Os bebés com esta patologia apresentam, geralmente, um sopro cardíaco que se ouve no momento do nascimento ou pouco tempo depois. Têm uma cor azulada (cianose) porque o sangue que circula pelo corpo não está suficientemente oxigenado. Alguns bebés mantêm-se estáveis com um grau leve de cianose, motivo pelo qual é possível remediar os seus defeitos nos anos seguintes. Outros apresentam sintomas mais graves que interferem no seu normal crescimento e desenvolvimento. Estas crianças podem sofrer agravamentos súbitos, nos quais a cianose piora de repente em resposta a certas atividades, como chorar ou fazer força para evacuar. O bebé ganha uma tonalidade muito azulada, sufoca e pode perder a consciência.

ventrículo direito e a estreita válvula pulmonar, assim como o encerramento de qualquer ligação artificial entre a aorta e a artéria pulmonar.

Turner

Anomalia cromossómica associada à deleção parcial ou completa do cromossoma X, sendo estimada uma incidência de 1 caso em cada 5000 nascidos-vivos.

Terapia com hormona de crescimento e acompanhamento multidisciplinar.

É comum nestas crianças uma baixa estatura, infantilismo sexual, anomalias ósseas, linfoedema, surdez, comprometimento gastrointestinal, cardiovascular e da tiróide.

Gilles de la Tourette

Distúrbio neuropsiquiátrico caracterizado por múltiplos tiques motores e fónicos, que flutuam de intensidade, com um padrão característico de exacerbações e remissões ao longo do tempo. Esta patologia tem um grande impacto na vida social e familiar dos doentes e está associada à

A abordagem terapêutico-comportamental direcionada às áreas mais disruptivas para a criança.

hiperatividade, défice de atenção e distúrbio obsessivo-compulsivo.

A sua prevalência varia entre 0,5 e 3,8%, dependendo dos estudos, sendo mais frequente no sexo masculino.

Williams

Doença congénita caracterizada por feições faciais típicas, anomalias cardíacas congénitas, atraso no crescimento e desenvolvimento, bem como um quadro do fenótipo comportamental muito típico. A incidência da doença é cerca de 1/20 000 recém-nascidos. As características faciais são muitas vezes descritas como sendo idênticas às de um “duende”. São também, habitualmente, excessivamente faladoras. As dificuldades de alimentação são comuns nos primeiros anos de vida, enquanto a obesidade é mais frequente na primeira década. A puberdade precoce é característica em cerca de 20% dos doentes, especialmente, do sexo feminino.

III. Legislação

Consultar o Sítio Web oficial da União Europeia:

http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/122149_pt.htm