

## Doenças Raras e Medicamentos Órfãos

Rare Diseases and Orphan Drugs

Sepodes B.<sup>1</sup>, Mota-Filipe H.<sup>2</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

“Todas as pessoas têm o direito de aceder 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

Nas últimas décadas, a medicina e a investigação terapêutica obtiveram progressos consideráveis que levaram à diminuição da mortalidade, ao aumento da esperança de vida e à erradicação de determinadas doenças. Para estes avanços contribuiu em muito o investimento na investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, nomeadamente por parte da indústria farmacêutica. Para a indústria farmacêutica ter interesse num medicamento, este deve preencher três critérios fundamentais: a) deve ser possível produzir o medicamento numa forma farmacêutica; b) deve existir uma necessidade terapêutica e; c) deve ser economicamente viável a sua produção, ou seja dar lucro. No entanto, apesar dos avanços na Medicina, persistem algumas doenças para as quais não há terapêutica adequada e eficaz, nem capacidade de diagnóstico ou prevenção. Este cenário aplica-se quer a doenças prevalentes e bem conhecidas, quer a um conjunto de doenças que afetam apenas um número muito restrito de doentes, designadas como doenças raras.

A consciência pública da existência das doenças raras tem vindo a aumentar desde o final do século XX. Das mais de 30000 doenças descritas na literatura, entre 5000 e 8000 são consideradas doenças raras. Não existe consenso a nível da comunidade médica mundial que permita ter uma única definição do que é uma doença rara. De facto, o termo “medicamentos órfãos” foi utilizado pela primeira vez em 1968 para descrever medicamentos potencialmente úteis, não disponíveis no mercado. A palavra “órfão” surgiu inicialmente na literatura médica no âmbito da administração em crianças de medicamentos para adultos.

Com a promulgação do “Orphan Drug Act” em 1983, os EUA foram pioneiros no estabelecimento de políticas de apoio ao desenvolvimento de

medicamentos órfãos. Em 1993 foi criado o “National Office for Rare Diseases” (NORD). O Orphan Drug Act define “doença rara” como qualquer doença que afeta menos de 200000 indivíduos nos EUA, o que significa, em termos de prevalência, um doente por cerca de 1500 pessoas. O Japão, que foi o 2º país do mundo a introduzir legislação sobre medicamentos órfãos em 1993, definiu que o número de doentes deve ser inferior a 50000, o que implica uma prevalência de 1/2500. Na Austrália, não mais do que 2000 pessoas devem sofrer de uma determinada condição para ser chamada “rara”, o que significa a pré- condição mais restrita de cerca de 1 em cada 9.100 indivíduos. Por último, a União Europeia (UE) introduziu a legislação sobre medicamentos órfãos em Dezembro de 1999. Na UE “uma doença rara é uma condição que afeta não mais do que 5 em cada 10 mil indivíduos na Comunidade”.

Assim, na UE, os medicamentos usados no tratamento da doenças raras - os medicamentos órfãos - destinam-se ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de situações cronicamente debilitantes ou que coloquem a vida em risco e que não afetam mais do que cinco em 10 mil pessoas, ou são medicamentos que por razões económicas seria improvável o seu desenvolvimento sem a existência de incentivos.

O termo “órfão” surgiu pela primeira vez na literatura médica nos anos 60 relacionado com o uso de medicamentos de adultos em crianças e lactentes. De facto, começou a questionar-se o uso em crianças de medicamentos que tinham sido estudados apenas em adultos.

Na UE os medicamentos órfãos começaram a ser alvo de atenção particular e sistemática, a partir de 1995, com a criação da Agência Europeia do Medicamento (EMEA ou, mais recentemente, EMA) e com a criação de um novo procedimento de registo de medicamentos – o procedimento

centralizado. Com a Resolução do Conselho de Ministros de 20 de dezembro de 1995, a Comissão Europeia foi incumbida de investigar e propor uma política europeia sobre medicamentos órfãos. Na elaboração desta legislação as associações de doentes desempenharam um papel de extrema importância. O pressuposto, para a elaboração desta legislação, deveu-se ao facto de ser considerado inaceitável que um grupo de doentes fosse excluído do benefício associado à existência de um tratamento para sua doença, apenas por o seu número ser muito pequeno. Esta condição limitava, à partida, a possibilidade de investimentos pela indústria farmacêutica. Procurou-se, assim, criar incentivos para a indústria farmacêutica poder realizar investigação e desenvolvimento de novas moléculas e comercializar novos medicamentos. Depois do trabalho exaustivo realizado, a Comissão Europeia apresentou ao Parlamento Europeu, em Julho de 1998, uma proposta de Regulamento sobre medicamentos órfãos. No dia 15 de Dezembro de 1999 o Parlamento Europeu aceitou a proposta do Conselho de Ministros aprovando o Regulamento (CE) 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos e publicado em 22 de janeiro de 2000. Este Regulamento atribuiu novas responsabilidades à EMA e, entre outros aspetos, estabeleceu um novo comité científico para avaliação de pedidos de designação de um medicamento órfão, o Comité dos Medicamentos Órfãos (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP). O Regulamento (CE) 141/2000 só entrou em vigor em 27 de Abril de 2000, depois da publicação do regulamento que permitia a sua implementação. De facto o Regulamento (CE) 847/2000 da Comissão de 27 de Abril de 2000 é que veio estabelecer as modalidades de aplicação dos critérios de designação dos medicamentos como medicamentos órfãos e definições dos conceitos de “medicamento similar” e de “superioridade clínica”, os quais eram necessários para que pudesse entrar em vigor a legislação publicada em Janeiro de 2000. Como se tratam de Regulamentos, a sua aplicação foi imediata em todos os estados membros, incluindo Portugal.

O objetivo do quadro legislativo da UE para os medicamentos órfãos é, portanto, estimular a investigação e desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, dando incentivos à indústria farmacêutica. Esta iniciativa pretende permitir aos doentes que sofrem de doenças raras, a mesma qualidade de tratamento e acessibilidade que os outros doentes. Os pedidos de designação de medicamentos órfãos são apresentados à EMA e avaliados pelo Comité dos Medicamentos Órfãos.

De acordo com a legislação em vigor, o processo de comercialização de um medicamento órfão envolve: i) o pedido de designação de medicamento órfão e; ii) o pedido de autorização de introdução no mercado.

Um medicamento que receba autorização de designação de medicamento órfão é inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos. O requerente deve apresentar anualmente um relatório sobre o estado de desenvolvimento do medicamento que recebeu a designação de medicamento órfão. Após a autorização de denominação de medicamento conforme descrito no artigo 6º do Regulamento (CE) 141/2000, antes de apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado, o promotor de um medicamento órfão pode solicitar o parecer da agência sobre a realização dos testes e ensaios necessários para comprovar a qualidade, segurança e eficácia de tal medicamento, em conformidade com a alínea j) do artigo 51º do Regulamento (CEE) 2309/93.

Na elaboração do pedido de designação de um medicamento órfão tem de ser observado o cumprimento de alguns critérios de forma a beneficiar dos incentivos mencionados. Um medicamento deverá ser classificado, através de um procedimento de designação comunitário, referido no artigo 3º do Regulamento (CE) nº 141/2000, como medicamento órfão. Para o efeito, o promotor deverá comprovar que o medicamento:

a) se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante e que afete até cinco pessoas em cada 10.000 no momento em que o pedido é apresentado, ou se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo, seja gravemente debilitante ou seja grave e crónica, sendo pouco provável que, sem incentivos, a comercialização desse medicamento na Comunidade possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário; e

b) não existe qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento de tal patologia que tenha sido autorizado na Comunidade ou, caso exista, que o medicamento em questão oferece benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia.

Faltava definir as disposições necessárias para a aplicação destes critérios, o que foi conseguido com a publicação do Regulamento da Comissão Europeia (CE) nº 847/2000.

Este Regulamento definiu os critérios sobre: a) prevalência de uma condição na Comunidade; b)

rendimento potencial do investimento; c) existência de outros métodos de diagnóstico, prevenção ou tratamento. Posteriormente foram publicados um Comunicado e duas Orientações conforme mencionado acima e que completaram a legislação publicada em 2000.

Conforme descrito no artigo 5º do Regulamento (CE) 141/2000, esta autorização de designação é concedida antes de efetuar o pedido de autorização de introdução no mercado. Ou seja, para que um medicamento obtenha a designação de medicamento órfão, o promotor deve apresentar à Agência um pedido nesse sentido, em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento, mas antes de requerer a autorização de introdução no mercado. No site da EMA existem normas de orientação pormenorizadas sobre pedidos e prazos de submissão, recomendações sobre o pedido e informação sobre o processo, bem como outras informações gerais.

O responsável pela designação dum medicamento órfão pode solicitar que a Comunidade conceda a autorização de introdução no mercado (AIM) em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) 2309/93. 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.

Os incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos incluem a exclusividade de mercado e incentivos comunitários e nacionais. Estes incentivos têm como objetivo o apoio à investigação e desenvolvimento de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção ou terapêutica de doenças raras, e os promotores de medicamentos órfãos podem usufruir plenamente de todos os privilégios concedidos pela UE e pelos estados-membros nesse âmbito. Está também prevista a obtenção de exclusividade, para a

indicação terapêutica em causa, durante um período de dez anos. Entre os incentivos financeiros existentes encontram-se reduções de taxas a vários níveis:

- 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.

Outro tipo de privilégios passa pelo aconselhamento científico gratuito por parte da EMA e pela possibilidade de acesso direto destes medicamentos ao procedimento centralizado. É ainda concedido o direito de participação em programas de desenvolvimento de medicamentos promovidos pela UE. Para os medicamentos órfãos, a regulamentação europeia prevê o alargamento de dez para doze anos do período de exclusividade de mercado se as exigências relativas à apresentação dos dados sobre o uso pediátrico forem integralmente cumpridas (Regulamento (CE) nº 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) nº 1768/92, a Diretiva 2001/20/CE, a Diretiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2).

Depois de 10 anos em vigor, a legislação a Agência Europeia recebeu mais de 1000 pedidos de designação de medicamento órfão, os quais foram avaliados pelo COMP. Verificou-se que em finais de Abril de 2010:

- 724 medicamentos receberam a designação de medicamento órfão pela Comissão Europeia;
- 62 medicamentos com a designação de medicamento órfão receberam a autorização de introdução no mercado.

Beneficiando cerca de 2,6 milhões de doentes sofrendo de doenças raras, estes medicamentos abrangem uma grande variedade de doenças raras, incluindo doenças genéticas e formas raras de cancro, para as quais não existem tratamentos adequados. Um grande número destas doenças afetam crianças e recém-nascidos.

Até agora as designações de medicamento órfão concedidas abrangem uma grande variedade de doenças para as quais ou não existem tratamentos disponíveis ou os tratamentos disponíveis são muito limitados, continuando a haver uma necessidade de melhoria das alternativas disponíveis. O maior grupo terapêutico de medicamentos órfãos que o COMP concedeu

opinião positiva foi para tratamentos oncológicos, seguido para doenças metabólicas. Mais de metade dos medicamentos que receberam opinião positiva de designação de medicamentos órfãos são para situações que afetam as crianças, estando neste caso 8,4 % das situações que afetam apenas as crianças. A maioria das situações para as quais os medicamentos órfãos receberam opinião positiva afetam entre um e três casos por 10 mil pessoas na UE. O maior grupo de medicamentos órfãos que receberam autorização de introdução no mercado destinam-se a tratamentos oncológicos.

Têm surgido várias iniciativas específicas para a identificação e desenvolvimento de terapêuticas das doenças raras. São disso exemplos na União Europeia (UE) a “Rare Diseases Task Force” ([www.rdtf.org](http://www.rdtf.org)) e nos EUA, o “US Office of Rare Diseases” ([www.rarediseases.info.nih.gov](http://www.rarediseases.info.nih.gov)).

Na Europa, o empenho dos profissionais de saúde, dos doentes e da indústria, unidos em associações e plataformas dedicadas, culminou na adoção, em 1999, de um programa de ação comunitária para as doenças raras, no domínio da saúde pública. Neste contexto, surgiram, também, as políticas europeias de incentivos ao desenvolvimento dos medicamentos órfãos, com o estabelecimento dos critérios para esta designação e de um comité de avaliação, o Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP), no seio da EMA. Seguiu-se, em 2004, a criação de um grupo de missão para as doenças raras “Rare Diseases Task Force” (RDTF) no seio da Direcção-Geral SANCO da Comissão Europeia (CE), com o objetivo de aconselhar e assistir nas iniciativas de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação nas doenças raras, e constituir um fórum de discussão e troca de experiências neste campo.

Existem, atualmente, três grupos de trabalho na RDTF, dedicados aos seguintes temas em doenças raras:

- 1) centros de referência, testes genéticos e rastreio genético;
- 2) codificação, classificação e confidencialidade (irá colaborar com a OMS no ICD-10);
- 3) indicadores de saúde pública.

O primeiro daqueles grupos de trabalho apresentou, em 2005, o seu relatório final relativo aos centros de referência na UE, cujas recomendações foram adotadas em Portugal pelo Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras na elaboração dos critérios a que devem obedecer, bem como das normas de candidatura de instituições de saúde, a Centro de Referência para Doenças Raras (Rede Nacional de Centros de Referência de Doenças Raras).

Existem em Portugal grupos localizados principalmente em hospitais, universidades ou centros de investigação que desempenharam, nos últimos anos, um papel preponderante no apoio diagnóstico e na investigação das doenças raras e que têm todas as condições para se estruturarem segundo os modelos europeus de Centros de Referência, para efeito da atribuição da designação de Centro de Referência para Doenças Raras. Para além disto, existe em Portugal um Plano Nacional de Saúde que prevê, nomeadamente, o Programa Nacional de Controlo das Hemoglobinopatias, iniciado em 1987 com coordenação do Instituto Nacional de Saúde Ricardo Jorge e o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce (PNDP) relativo às doenças hereditárias do metabolismo e hipotiroidismo congénito, iniciado em 1979 pelo Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães.

De referir ainda o facto da Comissão Europeia ter adotado, em 11 de Novembro de 2008, uma Comunicação em que apresenta a estratégia para apoiar os estados membros da UE a cuidar dos 36 milhões de doentes com doenças raras. Neste documento salienta-se que a cooperação europeia pode ajudar a assegurar que os conhecimentos, embora escassos, possam ser partilhados e os recursos sejam combinados tão eficientemente quanto possível, para se abordar de modo eficaz e em toda a UE a problemática das doenças raras.

Em conclusão, a Comissão Europeia tem tomado iniciativas específicas, como o programa de doenças raras, o regulamento relativo a medicamentos órfãos, e a atenção prestada a doenças raras por atividades de programas-quadro de investigação e desenvolvimento tecnológico.

O balanço de uma década após a implementação da legislação sobre medicamentos órfãos na UE, deve ser considerado uma história de sucesso por aquilo que foi conseguido e pela colaboração entre os vários intervenientes. Começou como um processo simples que foi sendo melhorado e que permite hoje ter medicamentos órfãos com AIM assente em critérios de qualidade, eficácia e segurança, beneficiando 2,6 milhões de doentes sofrendo de doenças raras. Contudo, há ainda muito a melhorar no que concerne à acessibilidade a estes medicamentos. Devido às especificidades das doenças raras (número de doentes limitado e escassez de conhecimento e especialização relevantes), ainda não existe tratamento nem medicamentos com designação de órfão em desenvolvimento para muitas doenças raras. De facto apenas 10 a 20% das doenças raras tem tratamento e o que existe pode ainda ser melhorado. Mas sem dúvida que se espera para o futuro encontrar soluções criativas entre as partes envolvidas. Os desafios para o futuro prendem-se

especialmente com o acesso aos medicamentos órfãos detentores de AIM, com a caracterização dos doentes com doenças raras e a colaboração e comunicação entre todos os intervenientes.

Em Portugal, em 2010, foi iniciado um primeiro Estudo Observacional para a elaboração do registo de doentes com patologias raras em Portugal. O estudo observacional, prospetivo e longitudinal, tem como principal objetivo determinar a prevalência e incidência das doenças raras e as formas como estas doenças estão a ser identificadas, diagnosticadas e tratadas em Portugal. Estima-se que a recolha de dados seja efetuada num período de 4 anos, com seguimento semestral dos doentes, e atualização de dois em dois anos para monitorização da evolução da doença e suas consequências. Prevê-se que este esteja finalizado em 2014. Só assim será possível

caracterizar o perfil de doentes em Portugal que sofrem de doenças raras.

A abordagem seguida no desenvolvimento dos medicamentos órfãos para o tratamento de doenças raras e a experiência adquirida até agora, poderá ser o modelo a seguir no futuro para os cuidados médicos individualizados e personalizados para doentes com doenças comuns, bem como beneficiar o desenvolvimento de fármacos para estas situações mais comuns.

#### **REFERÊNCIAS LEGISLATIVAS**

Regulamento (CE) 1768/92, de 18 de junho  
Regulamento (CE) 2309/93, de 22 de julho  
Regulamento (CE) 141/2000, de 22 de janeiro  
Regulamento (CE) 847/2000, de 27 de abril  
Regulamento (CE) 83/2001, de 6 de Novembro  
Regulamento (CE) 847/2004, de 30 de abril  
Regulamento (CE) 1901/2006, de 12 de dezembro