

COLÉGIO DA ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
ATRIBUIÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM ASSUNTOS REGULAMENTARES



**A REGULAMENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS
NA EUROPA E NOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA**

Maria Luísa Borges Batista Bouwman
Carteira Profissional Nº 20431 | Sócio nº C-3678

Dezembro 2022

Versão corrigida

COLÉGIO DA ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS REGULAMENTARES
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
ATRIBUIÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM ASSUNTOS REGULAMENTARES



**A REGULAMENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS
NA EUROPA E NOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA**

Maria Luísa Borges Batista Bouwman
Carteira Profissional Nº 20431 | Sócio nº. C-3678

Dezembro 2022

Versão corrigida

Resumo

Os medicamentos órfãos são medicamentos utilizados no diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças raras debilitantes ou que coloquem a vida em risco. Designam-se de 'órfãos' porque a indústria farmacêutica, durante muito tempo demonstrou pouco interesse, em desenvolver e comercializar fármacos dirigidos a apenas um pequeno número de doentes que sofrem de condições patológicas raras. De facto, sob condições normais de mercado, e sem incentivos financeiros que o justifiquem, torna-se difícil para as empresas farmacêuticas investirem anos de recursos e trabalho num medicamento que, a ser aprovado, irá ser utilizado num reduzido número de doentes, não compensando, portanto, o risco do investimento.

O início dos trabalhos com vista a aprovação de um documento legislativo que viesse fornecer incentivos à indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos órfãos dá-se no final da década de 70 nos Estados Unidos e é, na minha opinião, um exemplo de coragem e de luta por um Mundo mais justo. A iniciativa partiu de pais de crianças portadoras de doenças raras que, melhor que ninguém conheciam as lacunas terapêuticas nestas doenças e, assim, uniram esforços e não desistiram enquanto a legislação não foi aprovada pelo congresso, em 1983, nos EUA.

Na Europa, a legislação respeitante a medicamentos órfãos entrou em vigor, mais tarde, no ano de 2000, inspirando-se na *Orphan Drug Act*. O impacto dos incentivos financeiros e demais apoios regulamentares previstos na legislação no número de medicamentos com indicações raras é, sem dúvida, positivo. Nos EUA desde 1983 já foram aprovados 1076 medicamentos órfãos e na UE desde a implementação da Legislação dos Medicamentos órfãos, em 2000, até à data (Julho de 2022) já foram concedidas 257 autorizações de introdução no mercado a medicamentos órfãos.

No entanto, apesar do progresso verificado no campo das doenças raras nos últimos vinte anos, continua a existir necessidade de mais investimento nestas doenças. Na Europa, estima-se que mais de 90% das doenças raras não tenham ainda qualquer opção terapêutica disponível. Verifica-se com os medicamentos órfãos um problema conhecido dos outros medicamentos, um *gap* difícil de ultrapassar entre a fase laboratorial e a fase clínica. Muitos dos medicamentos aos quais é concedida a designação de medicamento órfão, passando então a usufruir dos incentivos previstos na legislação, não chegam a entrar no mercado porque falham na demonstração de segurança e/ou eficácia durante os ensaios clínicos.

Palavras-chave: medicamentos órfãos, doenças raras, assuntos regulamentares, incentivos.

*“Everyone has the right to a standard of living adequate
for the health and well-being of himself and of his family,
including... medical care...”*

Universal Declaration of Human Rights,
United Nations 1948

Índice

Índice de Figuras	5
Índice de Tabelas	5
Abreviaturas	6
Introdução	7
As Doenças Raras	8
Etiologia.....	8
Epidemiologia.....	9
Enquadramento Regulamentar dos Medicamentos Órfãos	10
A História da Legislação dos Medicamentos Órfãos	10
A Regulamentação dos Medicamentos Órfãos nos Estados Unidos da América	12
A Regulamentação dos Medicamentos Órfãos na União Europeia	14
As Associações de Doentes e o seu papel	20
A Investigação Clínica nas Doenças Raras	22
Ensaio Clínico Adaptativo e outras Estratégias da Epidemiologia Moderna.....	23
Estratégias Regulamentares de apoio aos ensaios clínicos	29
Aspetos Farmacoeconómicos dos Medicamentos Órfãos	39
Perspetivas Futuras	41
Conclusão	43
Bibliografia	45

Índice de Figuras

Figura 1 – Número de designações de medicamento órfão e número de aprovações, por ano, entre 1983 e 2019(39).....	13
Figura 2 – Árvore de decisão para a submissão de designação de medicamentos órfão(41)....	14
Figura 3 – Pedido de designação de medicamento órfão na EMA	16
Figura 4 – Esquema do procedimento centralizado	18
Figura 5 – Designações de medicamento órfão, por ano, na EMA(48).	19
Figura 6 – Número de autorizações de comercialização de medicamentos com designação ‘órfã’ por ano na Europa.	19
Figura 7 – Número de medicamentos autorizados e com designação órfã no mercado europeu, por categoria ATC (49).	20
Figura 8 - Fórmula do Teorema de Bayes.....	27
Figura 9 - O ciclo das descobertas científicas, nomeadamente da investigação clínica, alinha com a abordagem da análise estatística Bayesiana.	28
Figura 10 - Categoria de Produtos dos pedidos de AIM recorrendo à avaliação acelerada ao abrigo do PRIME vs sem programa PRIME (82).	35
Figura 11 - Tempo médio de avaliação de um pedido de AIM (PRIME versus não PRIME)(82). 35	
Figura 12 - Tempo de avaliação (em dias) dos produtos que iniciaram a avaliação acelerada: duração do tempo ativo e clock-stop nos medicamentos órfãos PRIME versus medicamentos órfãos não PRIME (82).....	35
Figura 13 - Preço por doente em função da população de doentes a tratar.....	39
Figura 14 - Esquema dos incentivos comerciais e regulamentares dos medicamentos órfãos..	40
Figura 15 - Exemplo de desenho "basket" (97).	
Figura 16 - Exemplo de desenho "umbrella" (97).....	42
Figura 17 - Exemplo de desenho "platform" (97).	42

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Características dos Endpoints Diretos e dos Surrogate Endpoints	24
Tabela 2 - Classificação e exemplos de adaptações nos ensaios clínicos.	25
Tabela 3 - Tipos de comunicação com a FDA e as suas características e objetivos.	31
Tabela 4 - Comparação entre a legislação, definições, critérios e incentivos relativos aos medicamentos órfãos, na UE e nos EUA.	37

Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
BLA	<i>Biologics License Application</i>
CAT	<i>Committee for Advanced Therapies</i>
CAVOMP	<i>Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee on Orphan Medicinal Products at EMA</i>
DCI	Denominação comum internacional
EC	<i>European Commission</i>
EM	Estado Membro
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
EURORDIS	<i>European Rare Diseases Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICH	<i>International Council for Harmonization</i>
IND	<i>Investigational New Drug Application</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MO	Medicamento Órfão
NDA	<i>New Drug Application</i>
ODA	<i>Orphan Drug Act</i>
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i>
OOPD	<i>Office of Orphan Products Development</i>
PA	<i>Protocol Assistance</i>
PME	Pequenas e Médias Empresas
UE	União Europeia

Introdução

As doenças raras são muitas vezes denominadas de 'doenças órfãs'. O termo 'órfão' adequa-se às doenças raras por várias razões. Em primeiro lugar, o termo remete-nos para bebés, crianças sem pai/mãe e, de facto, as doenças raras afetam principalmente crianças. Em segundo lugar, a palavra 'órfão' lembra-nos aquele que foi esquecido ou abandonado, sendo que, sem dúvida, as doenças raras foram das mais 'negligenciadas' pela indústria farmacêutica, pela comunidade científica e pela sociedade no geral. As doenças raras são frequentemente mal diagnosticadas ou tardiamente diagnosticadas. A falta de critérios de diagnóstico para estas doenças e a impossibilidade de os médicos obterem experiência clínica em todas elas dificultam a obtenção de um diagnóstico correto, sendo este um dos maiores desafios enfrentados pelos portadores de doença rara ^(1,2).

No seu conjunto as doenças raras não são de toda uma raridade. De acordo com a Comissão Europeia na Europa existem aproximadamente 30 milhões de doentes com doenças raras ⁽³⁾. A EURORDIS refere que apenas 6% destas doenças têm tratamento aprovado na Europa ⁽⁴⁾. Nos Estados Unidos da América (EUA) o *National Institutes of Health* reporta uma prevalência semelhante ao da Europa: cerca de 30 milhões de doentes, sendo que existe tratamento disponível nos EUA para apenas cerca 10% das doenças raras ⁽⁵⁾. Em Portugal a União das Associações de Doenças Raras refere que existem cerca de 600 a 800 mil doentes portadores de doença rara ⁽⁶⁾.

Os doentes portadores de doença rara têm o mesmo direito aos medicamentos que outros doentes. Nesse contexto, os medicamentos órfãos são uma classe especial de medicamentos, pois não seriam desenvolvidos e comercializados se não houvesse incentivos e legislação específica para promover a sua investigação e desenvolvimento. Assim, as doenças órfãs requerem atenção especial dos governos, autoridades regulamentares, indústria e academia ⁽⁷⁾.

A legislação europeia aplicável aos medicamentos órfãos entrou em vigor no ano de 2000 o que, simultaneamente, exigiu a criação de uma comissão específica na EMA com funções de avaliação dos pedidos de designação de medicamento órfão (*Committee for Orphan Medicinal Products*). Mais de vinte anos passados é importante analisar o impacto da legislação e das sucessivas iniciativas regulamentares, na aprovação de medicamentos órfãos na Europa, bem como os desafios que ainda existem e que têm criado obstáculos no acesso ao tratamento de doenças raras.

Assim, este trabalho, desenvolvido no âmbito da candidatura ao título de especialista em Assuntos Regulamentares da Ordem dos Farmacêuticos, tem como principais objetivos descrever o enquadramento regulamentar dos medicamentos órfãos na União Europeia e nos Estados Unidos da América, incluindo a legislação específica de cada uma destas zonas geográficas, o processo de designação de medicamento órfão, os incentivos económicos e as demais iniciativas regulamentares em curso e o impacto destes no número de autorizações de introdução no mercado.

As Doenças Raras

Não existe uma definição universal de ‘doença rara’^(8,9). Na União Europeia, de acordo com a Legislação em vigor – *Regulation (EC) N°141/2000 of the Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products* – as doenças raras são condições que afetam menos do que 5 em 10.000 cidadãos na Europa⁽¹⁰⁾. Nos EUA uma doença é considerada rara se afeta menos do que 200 000 pessoas e no Japão menos do que 1 em 50 000⁽⁸⁾.

Existem entre 6 a 8 mil doenças raras: cerca de 75% afetam crianças e, aproximadamente, 30% destes doentes não atinge os 5 anos de idade. No entanto, as doenças raras podem afetar qualquer pessoa e em qualquer idade⁽¹¹⁾.

Algumas condições são extremamente raras (designadas de ultra-raras), sendo conhecidos apenas alguns casos em todo o Mundo⁽¹²⁾. Uma doença pode ser considerada rara numa determinada região, mas bastante comum noutra região geográfica. Existem também várias doenças bastante comuns, como por exemplo, doenças oncológicas, que apresentam, no entanto, variantes raras^(1,13).

Segundo a Comissão Europeia na União Europeia, na União Europeia as doenças raras afetam cerca de 30 milhões de pessoas^(3,4).

A ausência de políticas de saúde específicas para as doenças raras e o número reduzido de especialistas dedicados ao estudo destas traduzem-se num diagnóstico quase sempre tardio e, conseqüentemente, numa maior dificuldade no acesso a cuidados de saúde específicos. De facto, o diagnóstico incorreto, ou mesmo a ausência de um diagnóstico, são dos principais impedimentos na melhoria da qualidade de vida de milhares de doentes portadores de doença rara^(1,14). Estima-se que um doente portador de doença rara espere, em média, 5 anos até obter um diagnóstico para a sua condição⁽⁴⁾.

Etiologia

Verifica-se que cerca de 72% das doenças raras sejam causadas por alterações genéticas⁽⁴⁾, sendo que a maior parte tem origem em defeitos num único gene (ex: ataxia de Friedreich)⁽¹⁵⁾. Diferentes mutações em determinado gene podem resultar em doenças de diferente severidade e diferentes características e apresentação clínica. Outras doenças têm diversas variantes conhecidas, cada uma causada por uma anomalia num gene diferente (ex: anemia de Fanconi)⁽¹⁶⁾. Em alguns casos múltiplos genes contribuem coletivamente para as manifestações da doença⁽¹⁷⁾.

As doenças raras de origem genética são frequentemente hereditárias, mas também podem surgir em resultado de mutações esporádicas (ex: Síndrome de Marfan). Sabe-se que algumas doenças genéticas são hereditárias, mas o gene ou genes específicos envolvidos no seu aparecimento ainda não estão identificados (ex: Sarcoidose)⁽¹²⁾.

Para além dos cancros raros e das doenças genéticas, as doenças raras englobam ainda doenças auto-imunes (ex: Síndrome de Schmidt), malformações congénitas (ex: acalvaria), doenças provocadas por agentes infecciosos (ex: lepra) ou agentes tóxicos (ex: contaminação por mercúrio)⁽⁸⁾.

Epidemiologia

A ausência de harmonização na definição de doença rara e as dificuldades no estabelecimento de diagnóstico destas doenças tornam difícil a obtenção de dados de incidência e prevalência exatos ⁽¹⁸⁾.

Os dados epidemiológicos têm várias utilizações, no âmbito da saúde pública, e são sobretudo importantes para sustentar o pedido de designação de ‘medicamento órfão’, procedimento que discutirei no próximo capítulo. As empresas farmacêuticas que requisitam para o seu medicamento o estatuto de ‘medicamento órfão’, para poderem usufruir das vantagens a ele associadas, necessitam de apresentar dados epidemiológicos que comprovem que a doença para a qual o medicamento se destina afeta menos do que 5 em 10 000 pessoas na Europa ⁽¹²⁾.

Os dados de prevalência e os cálculos de incidência podem ser obtidos através de certificados de nascimento e de óbito, dados de seguradoras e outras bases administrativas, fichas clínicas, estudos epidemiológicos específicos, bem como programas de rastreio neonatal ^(12,19).

Estudos que observem e registem a história natural da doença são também um dos pilares da investigação epidemiológica nas doenças raras. Estes estudos fazem o seguimento, ao longo do tempo de doentes portadores, de uma determinada condição rara, observando a sua evolução e desfecho. Por vezes, é possível identificar fatores demográficos, ambientais ou genéticos que correlacionem o desenvolvimento de determinados *outcomes* na ausência de tratamento. Os referidos estudos também geram informações importantes sobre a variação clínica (fenotípica) e têm ajudado a identificar subtipos de doenças raras que podem ser produzidas por diferentes genes ou por fatores epigenéticos que influenciam os efeitos de um gene. Registos de história natural da doença são, por vezes, utilizados como grupo controlo em estudos clínicos, quando não é ético administrar placebo e também não existe um tratamento aprovado para a doença em questão. Assim, estudos longitudinais costumam ser de alta prioridade para as organizações de doenças raras ⁽¹²⁾.

O portal *Orphanet*, que começou por ser uma iniciativa a nível europeu e hoje já é um consórcio de mais de 40 países, apresenta dados sobre as doenças raras com elevados padrões de qualidade e garante, a todos os interessados, uma igualdade no acesso ao conhecimento e à informação ⁽²⁰⁾. A *Orphanet* publica, anualmente, uma lista extensiva com os dados de prevalência e incidência de doenças raras ⁽²¹⁾. Um dos grandes avanços conseguidos na área das doenças raras foi a criação de um sistema de classificação para as doenças raras, o que veio facilitar em muito a investigação epidemiológica ^(12,20).

Enquadramento Regulamentar dos Medicamentos Órfãos

Até à introdução da legislação sobre medicamentos órfãos, as doenças raras não eram uma prioridade para a indústria farmacêutica e biotecnológica, uma vez que não era considerado lucrativo desenvolver medicamentos para pequenos grupos de doentes. Colocar um novo medicamento farmacêutico no mercado é um processo longo e que exige elevado investimento financeiro e de recursos. O desenvolvimento de um novo medicamento, geralmente, inclui vários anos de investigação básica para encontrar uma substância que possa ser considerada como um ‘candidato’ a medicamento. A seguir, há que executar um plano de desenvolvimento farmacêutico, implementar e validar métodos analíticos, produzir em larga escala e, paralelamente, testar a nova molécula em animais e em humanos para obter dados de segurança e eficácia que serão, posteriormente, avaliados pelas autoridades competentes. Para tornar este processo, já por si moroso e exigente, ainda mais complicado, muitas vezes não existem modelos animais *in vivo* para as doenças raras, não existem *endpoints* clínicos validados e o recrutamento de doentes para ensaios clínicos torna-se, conseqüentemente, muito dispendioso ^(12,22–24).

Uma vez que em 1962 a *Food, Drug and Cosmetic Act* passou a exigir demonstração científica da eficácia dos medicamentos, a indústria, os peritos regulamentares e a academia trabalharam no sentido de refinar os ensaios clínicos, encarecendo o desenvolvimento dos medicamentos ⁽²⁵⁾. A tragédia da Talidomida na Europa também alertou para a necessidade de estudar em mais detalhe a toxicidade, carcinogenicidade e teratogenicidade em ensaios pré-clínicos antes de partir para a investigação clínica, apertou critérios de segurança e contribuiu para o aparecimento da farmacovigilância⁽²⁶⁾. Por isso, o investimento passou a centrar-se nos medicamentos potencialmente mais rentáveis.

A História da Legislação dos Medicamentos Órfãos

Em 1978, nos EUA, foi criado o departamento de Educação para a Saúde e Bem-Estar (atualmente designado de HHS), um departamento multidisciplinar que pretendia analisar a desigualdade no (acesso ao) tratamento observada entre doentes com doenças comuns e doentes com doenças raras. Assim, no ano seguinte, este grupo de trabalho elaborou um relatório intitulado ‘Medicamentos de limitado valor comercial’. Este relatório concluiu que medicamentos capazes de melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes com doenças raras não chegavam a ser desenvolvidos, porque o custo de investigação e desenvolvimento não iria ser mais tarde compensado com os potenciais lucros que a empresa farmacêutica pudesse vir a ter ⁽²⁷⁾.

No ano seguinte, a *Interagency Task Force* fez uma proposta de programa voluntário para encorajar o desenvolvimento de medicamentos para as doenças raras onde o Governo atuaria como catalisador, disponibilizando subsídios, empréstimos e tornando possível obter prioridade na revisão dos pedidos de aprovação e, eventualmente, redução de taxas ⁽¹²⁾.

Na mesma altura, dois outros eventos foram impulsionadores da criação de legislação para os medicamentos órfãos: a criação da Organização Nacional para as Doenças

Raras (NORD), extremamente ativa até aos dias de hoje, e o testemunho televisivo de um jovem portador de doença rara a quem a medicação foi confiscada na fronteira EUA/Canadá quando ele tentava entrar nos EUA com medicação que aí não era aprovada mas que tinha autorização de introdução no mercado (AIM) no Canadá ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Em 1983, a *Orphan Drug Act*, a primeira legislação sobre medicamentos órfãos no Mundo, é finalmente aprovada. A legislação mencionava essencialmente os incentivos económicos para as empresas farmacêuticas que desenvolvessem medicamentos para doenças raras, de forma a compensar o investimento ^(27,30,31).

Em 1984, foi sujeita à primeira alteração para incluir a prevalência abaixo da qual se podia classificar uma doença como sendo 'doença rara': 1 em 200 000 foi o número determinado com base em várias doenças, para as quais havia indicação de existirem possíveis candidatos a fármaco, que nunca chegaram a ser desenvolvidos porque as empresas farmacêuticas não consideravam rentável ⁽³²⁾.

No mesmo ano o primeiro 'Medicamento Órfão' foi aprovado – Hematin – para o tratamento da Porfíria Intermitente Aguda ⁽²⁸⁾.

Em 1985, uma nova alteração estabeleceu a extensão da exclusividade de mercado para 7 anos, para produtos patenteáveis e não patenteáveis. Em 1988, uma nova emenda alterou o requisito para submissão de novos pedidos de introdução no mercado com o estatuto de 'medicamento órfão'. Esta nova revisão da ODA exige que a designação de medicamento órfão seja obtida antes do pedido de introdução no mercado ⁽³²⁾. A quarta emenda, em 1992, criou o *Office of Orphan Products Development (OOPD)* responsável pela revisão dos pedidos de designação de 'medicamento órfão', definiu padrões e procedimentos que evitassem abusos aos incentivos previstos na legislação e estabeleceu a obrigatoriedade de demonstrar superioridade clínica, quando já existe um medicamento no mercado com a mesma indicação terapêutica.

Depois dos EUA terem aprovado a legislação dos medicamentos órfãos, outros países seguiram o seu exemplo: em 1991 Singapura introduz a *Medicine (Orphan Drug) Exemption order*, o Japão, em 1993, faz uma revisão da *Pharmaceutical Affairs Law*, a Austrália estabeleceu, em 1997, a sua política de medicamentos órfãos e, um ano depois, a Coreia criou o *Korean Orphan Drug Centre* ⁽²²⁾.

Na Europa, em 1995, começaram a dar-se os primeiros passos, com a Resolução do *European Council of 20 December 1995 (95/C 350/03)* que refletia os seguintes aspetos:

- Definição de medicamento 'órfão';
- Definição de doença 'rara';
- Critério para obtenção do estatuto de medicamento 'órfão';
- Ferramentas regulamentares e incentivos financeiros para promover a investigação e desenvolvimento e autorizações de comercialização de medicamentos órfãos;
- Análise do impacto na saúde da política europeia sobre medicamentos órfãos nos Estados Membros.

O Parlamento Europeu adotou a Regulamentação dos Medicamentos Órfãos em dezembro de 1999, tendo sido aprovada pela Comissão Europeia em abril de 2000.

A Regulamentação dos Medicamentos Órfãos nos Estados Unidos da América

A *Food and Drug Administration* (FDA) é a autoridade responsável por proteger a saúde pública, nos Estados Unidos da América, garantindo a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos humano e veterinário, produtos biológicos, dispositivos médicos, suprimento de alimentos no país, cosméticos e produtos que emitem radiação. A FDA também é responsável pelo avanço da saúde pública, ajudando a acelerar inovações que tornam os medicamentos mais eficazes, mais seguros e mais acessíveis ⁽³³⁾.

De acordo com a *Orphan Drug Act*, um medicamento pode adquirir o estatuto de órfão desde que se observe uma das seguintes condições ⁽³⁴⁾:

- Tiver como intenção tratar uma doença ou condição que afete menos que 200 000 pessoas nos EUA ou
- Tiver como intenção tratar uma doença ou condição que afete mais que 200 000 pessoas nos EUA, mas para a qual não exista razoável expectativa de que os lucros obtidos com as vendas do produto ultrapassem os custos do investimento na sua investigação e desenvolvimento.

Pedido de Designação de Medicamento Órfão na FDA

O requerente pode pedir a designação de medicamento órfão para um medicamento não aprovado ou já com autorização de comercialização ⁽³⁵⁾.

A submissão do pedido deve incluir ^(34,35):

- Carta na qual o requerente solicita a designação de medicamento órfão para a doença especificada;
- Nome, morada, número de telefone e endereço de e-mail do requerente; marca do medicamento (se este já se encontrar aprovado), DCI ou nome químico;
- Descrição da doença rara, a proposta de utilização do medicamento e as razões pelas quais o tratamento é necessário;
- Descrição do fármaco: principais características estruturais da molécula; o racional para o estabelecimento da plausibilidade médica para a utilização do medicamento naquela doença; estudos *in vitro* e *in vivo* e dados obtidos durante a utilização do fármaco em doenças raras;
- Se a doença afetar 200 000 ou mais pessoas, demonstrar com base nas propriedades do fármaco, que apenas um grupo de doentes poderá beneficiar do medicamento;
- Resumo da situação regulamentar e história de comercialização do medicamento nos EUA e noutros países (se aplicável);
- Documentação com referências oficiais que demonstre que:

- i. A doença ou condição a tratar afeta menos de 200 000 doentes ou no caso de uma vacina, medicamento de diagnóstico ou de prevenção a ser administrado a menos de 200 000 por ano nos EUA;
- ii. A doença ou condição a tratar pelo medicamento afeta mais de 200 000 ou no caso de uma vacina, medicamento de diagnóstico ou de prevenção a ser administrado a mais de 200 000 por ano nos EUA, comprovar que não existe expectativa de retorno do investimento.

O OOPD tenta responder no prazo de 60 dias, sendo que pode ser necessário enviar informação adicional ⁽³⁴⁾.

Após a atribuição de designação de 'medicamento órfão', o requerente pode usufruir dos incentivos previstos na ODA ⁽³⁵⁾:

- Taxa de crédito até 25% nos custos com a investigação clínica;
- Acesso ao *OOPD Grants Programs: Clinical Trials Grants Program* e *Natural History Studies Grants Program*;
- Assistência regulamentar, na forma de reuniões com a FDA;
- Insenção de taxas administrativas;
- 7 anos de exclusividade de mercado.

A aprovação do medicamento para comercialização é da competência do *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* ou *Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)* ⁽³⁵⁾.

O gráfico que se segue mostra a evolução do número de designações de medicamento órfão e do número de aprovações de medicamentos órfãos, entre 1983 e 2019 ⁽³⁶⁾.

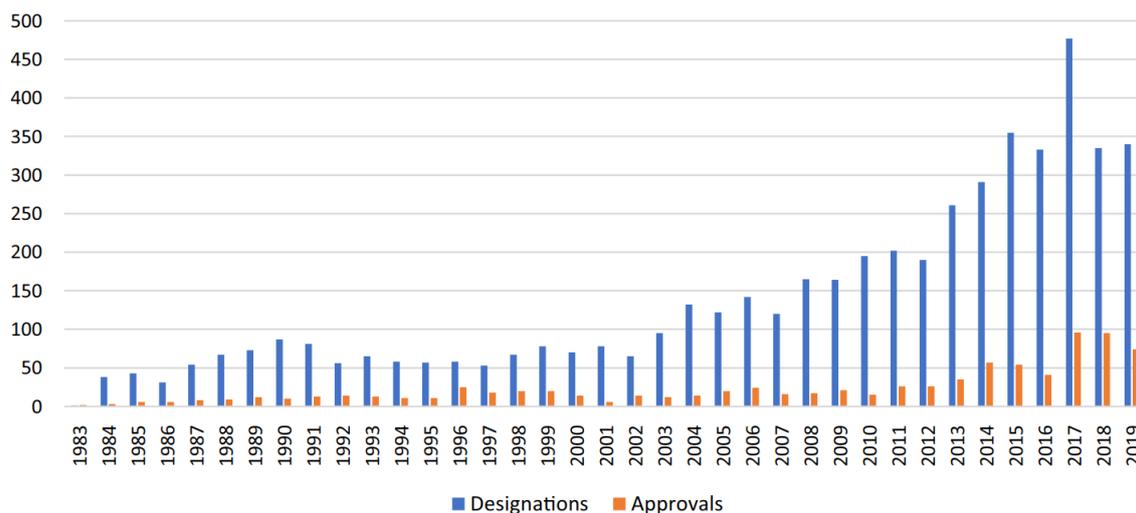


Figura 1 – Número de designações de medicamento órfão e número de aprovações, por ano, entre 1983 e 2019⁽³⁶⁾.

A Regulamentação dos Medicamentos Órfãos na União Europeia

De acordo com a legislação dos medicamentos órfãos – *Regulation (EC) N° 141/2000* ⁽¹⁰⁾ e *Commission Regulation (EC) N° 847/2000* ⁽³⁷⁾ – um medicamento pode receber o estatuto de ‘medicamento órfão’ se obedecer aos critérios de prevalência ou de gravidade estabelecidos:

- Diagnosticar, prevenir ou tratar doença que coloque a vida em risco ou crónica e debilitante que não afete mais de 5 em 10 000 pessoas na EU (critério de prevalência) ou
- Diagnosticar, prevenir ou tratar doença que coloca a vida em risco, ou crónica e seriamente debilitante e que sem incentivos é improvável que as vendas superem os custos do investimento (critério de gravidade) e
- Se não existir método de diagnóstico, prevenção ou tratamento autorizado para condição ou, se existe, o medicamento sob investigação trará um benefício significativo.

O seguinte esquema, disponibilizado pela EMA, pode ajudar o requerente a decidir avançar ou não para o pedido de designação de medicamento órfão.

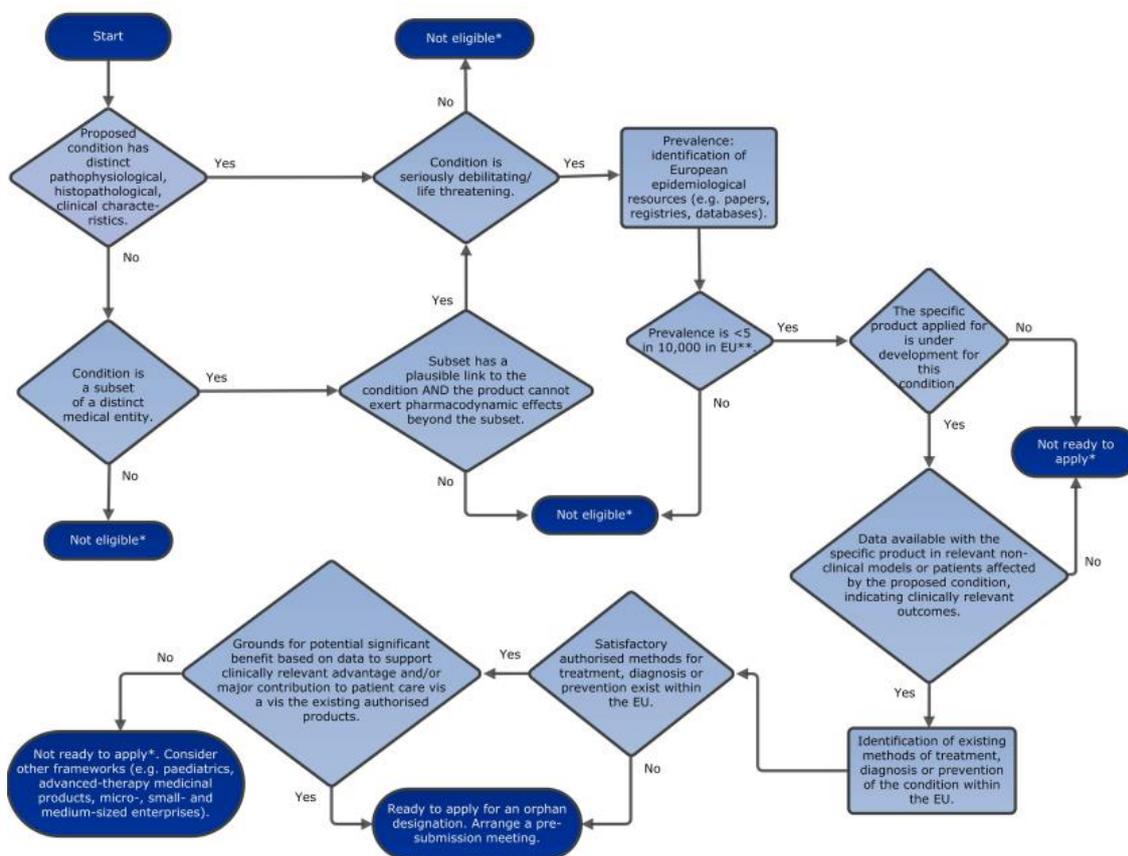


Figura 2 – Árvore de decisão para a submissão de designação de medicamentos órfão⁽³⁸⁾.

Com a introdução da legislação dos medicamentos órfãos, foi criado o Comité para os medicamentos órfãos (*Committee of Orphan Medicines – COMP*), na Agência Europeia do Medicamento (EMA), com as seguintes funções ^(10,39):

- Avaliação dos pedidos de designação de ‘medicamento órfão’;
- Aconselhamento da CE;
- Criação e desenvolvimento de política de atuação, no âmbito dos medicamentos órfãos;
- Assistência à CE na conceção de normas orientadoras relativas aos medicamentos órfãos.

A constituição do COMP é a seguinte ⁽¹⁰⁾:

- Presidente e Vice-Presidente;
- Um membro nomeado por cada um dos Estados Membros;
- Um membro pelos Estados Membros EEA-EFTA (Islândia, Liechtenstein e Noruega (sem direito a voto));
- Três representantes das organizações de doentes nomeados pela CE;
- Três membros nomeados pela CE, por recomendação da EMA;
- Um representante da CE;
- Cinco observadores.

Pedido de Designação de Medicamento Órfão na EMA

O requerente pode submeter o pedido à EMA, sem necessidade de notificação prévia, através do portal IRIS ou pode sentir necessidade de requisitar uma reunião de pré-submissão (*pre-submission meeting/teleconference*) até dois meses antes da submissão no portal IRIS. A EMA encoraja esta última opção ⁽⁴⁰⁾.

Se o requerente optar por uma reunião **pré-submissão** deverá disponibilizar, através do portal, uma semana antes da data da reunião, os seguintes documentos ^(40,41):

- *Draft* da submissão no portal IRIS;
- *Draft* do documento científico (secções A-E);
- Apresentação em *PowerPoint* (approx. 15 min) que deverá focar-se nos seguintes aspetos:
 - i. Doença;
 - ii. Descrição da substância ativa, mecanismo de ação e dados não clínicos e clínicos;
 - iii. Natureza crónica debilitante ou que coloque a vida em risco;
 - iv. Benefício significativo face a outras terapêuticas disponíveis, se aplicável;
 - v. Intenção de submeter pedido de designação de medicamento órfão em outras agências (EUA/FDA, Japan/MHLW& PMDA).
- Lista de participantes e respetivas funções, código *dial-in* e *password* para a teleconferência.

As *deadlines* para as submissões de pedidos de designação de medicamento órfão são publicadas no site da EMA. O requerente deverá submeter o pedido através da plataforma IRIS.

A **submissão** deverá incluir ⁽⁴¹⁾:

- Informação administrativa e científica preenchida no portal;
- Prova de estabelecimento do promotor na Área Económica Europeia (EEA);
- Traduções da substância ativa e indicação órfã proposta nas línguas oficiais, exceto se o promotor for uma pequena e média empresa (PME);
- Referências Bibliográficas citadas;
- Descrição do mecanismo de ação (max. 100 palavras).

O seguinte esquema representa o procedimento e *timeline* do pedido de designação de medicamento órfão:

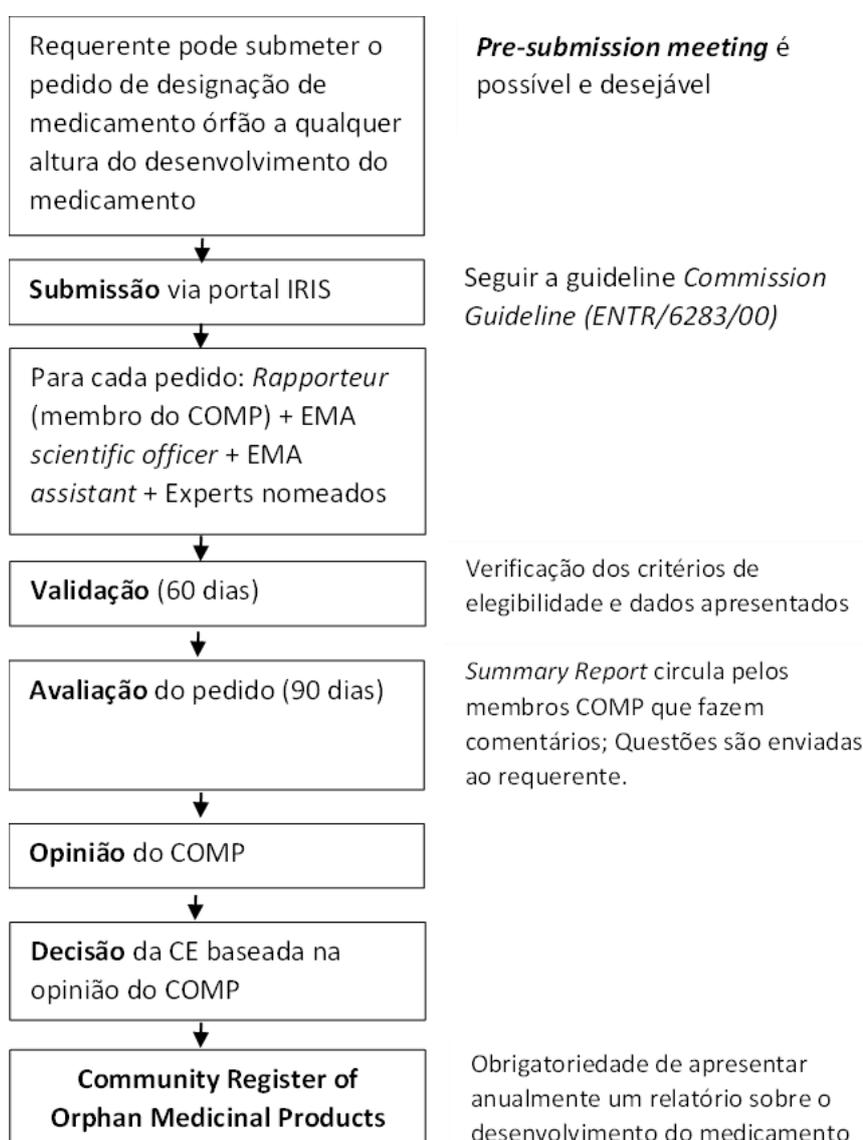


Figura 3 – Pedido de designação de medicamento órfão na EMA.

É de salientar que a EMA encoraja a submissão paralela do pedido de designação de medicamento órfão às autoridades FDA (EUA) e MHLW (Japão). Existem acordos entre estas três autoridades do ICH para facilitar este processo e torná-lo mais eficiente.

Incentivos previstos na legislação aplicáveis aos medicamentos órfãos

- Assistência Protocolar (*Protocol Assistance*)

A EMA providencia assistência protocolar, uma forma de aconselhamento científico (*Scientific Advice*) específico para medicamentos órfãos, na qual o promotor pode obter respostas às questões relacionadas com: tipos de estudos necessários para comprovar a qualidade, benefícios e riscos do medicamento e, ainda, informação sobre o benefício significativo do medicamento. Não existe restrição quanto ao número de vezes que o promotor pode requisitar esta assistência protocolar. As taxas administrativas associadas à assistência protocolar têm redução para os promotores de medicamentos órfãos, sendo que esta redução depende do tipo de empresa do promotor ⁽⁴²⁾.

- Redução/Isenção de taxas

As empresas promotoras de medicamentos órfãos pagam taxas reduzidas para atividades regulamentares. Isto inclui redução nas taxas da assistência protocolar, pedidos de autorização de comercialização, inspeções antes da autorização, pedidos de alteração pós comercialização e taxas anuais. As PME têm reduções ainda mais acentuadas (100% de redução nas taxas). As reduções de taxas são revistas anualmente, tendo em conta o orçamento disponível ⁽⁴²⁾.

- Acesso a fundos Europeus de apoio à investigação e desenvolvimento farmacêutico

A EMA não oferece bolsas de investigação para promotores de medicamentos órfãos, mas existe financiamento disponível da Comissão Europeia e de outras instituições europeias ⁽⁴²⁾:

- i. Horizonte Europa (*EU Framework Programme for Research and Innovation*);
- ii. E-Rare (*ERA-NET for research Programmes on rare diseases*), um projeto transnacional para a investigação em doenças raras

- Incentivos em Estados Membros

Alguns Estados Membros têm os seus próprios programas de incentivos para medicamentos órfãos. O promotor deve verificar os programas em aberto e os respetivos procedimentos de candidatura na página oficial da Autoridade Competente ⁽⁴²⁾.

- Exclusividade de Mercado

Os medicamentos órfãos autorizados beneficiam de dez anos de proteção contra a concorrência de mercado com medicamentos e indicações semelhantes. De salientar que a exclusividade é para a indicação órfã e, por isso, medicamentos com mais do que uma indicação órfã, beneficiarão de exclusividade de mercado para cada indicação em separado. Este período de proteção é estendido por mais dois anos para

medicamentos que também cumpram um plano de investigação pediátrica (PIP) acordado e concedido no momento da revisão da designação de medicamento órfão ⁽⁴²⁾.

- Acesso ao Procedimento Centralizado

De acordo com o Regulamento (EC) Nº 726/2004 todos os pedidos de introdução no mercado de medicamentos órfãos devem ser avaliados/aprovados pelo procedimento centralizado ⁽⁴³⁾. O Procedimento Centralizado permite que as empresas façam um único pedido à Agência Europeia de Medicamentos, resultando em um único parecer e uma única decisão da Comissão Europeia, válida em todos os Estados Membros da UE (Figura 4). Os promotores também podem ter acesso à aprovação condicional, realizada sob o procedimento centralizado ⁽⁴²⁾. Antes da submissão do pedido de AIM, pode ser necessário avaliar a similaridade com outros MO já comercializados para a mesma indicação órfão. Nesse caso, deve consultar-se a orientação comunitária 242/2008 ⁽⁴⁴⁾.

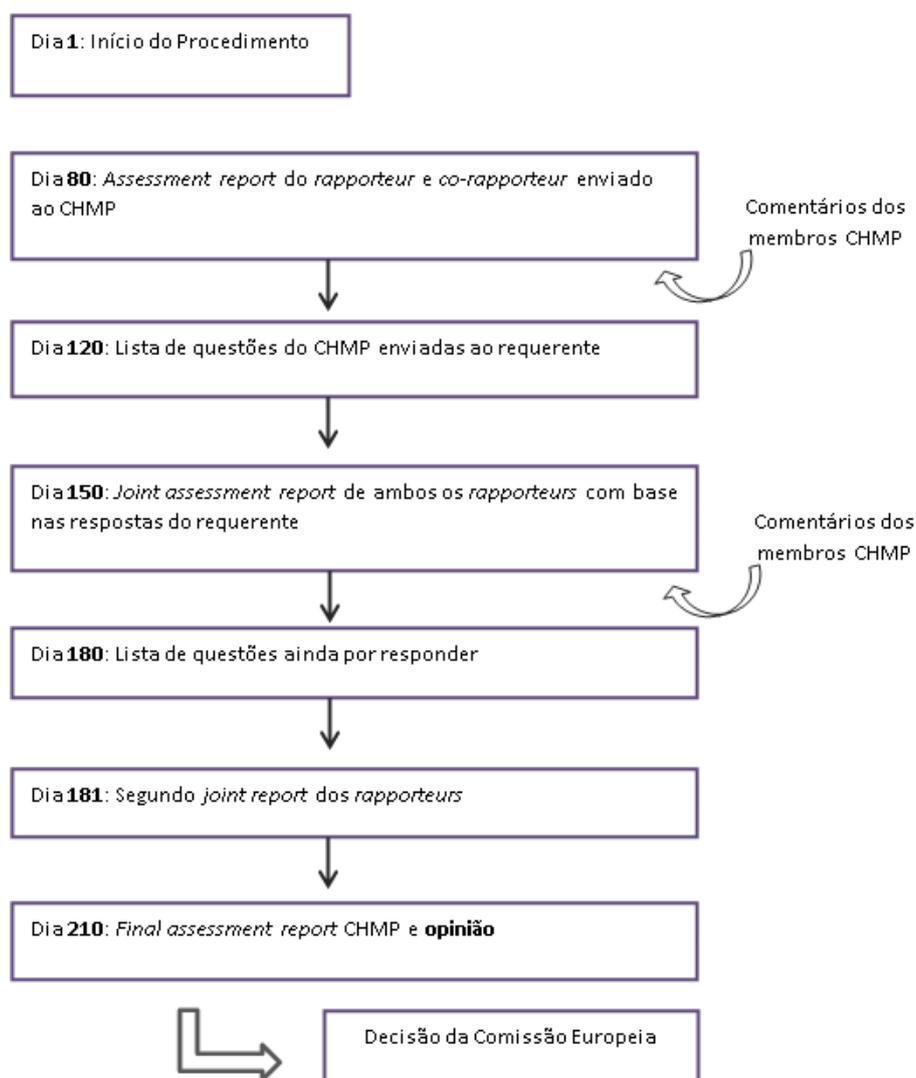


Figura 4 – Esquema do procedimento centralizado

A figura seguinte representa a evolução do número de pedidos de designação de medicamento órfão na Europa, entre 2000 e 2019 ⁽⁴⁵⁾ (Figura 5).

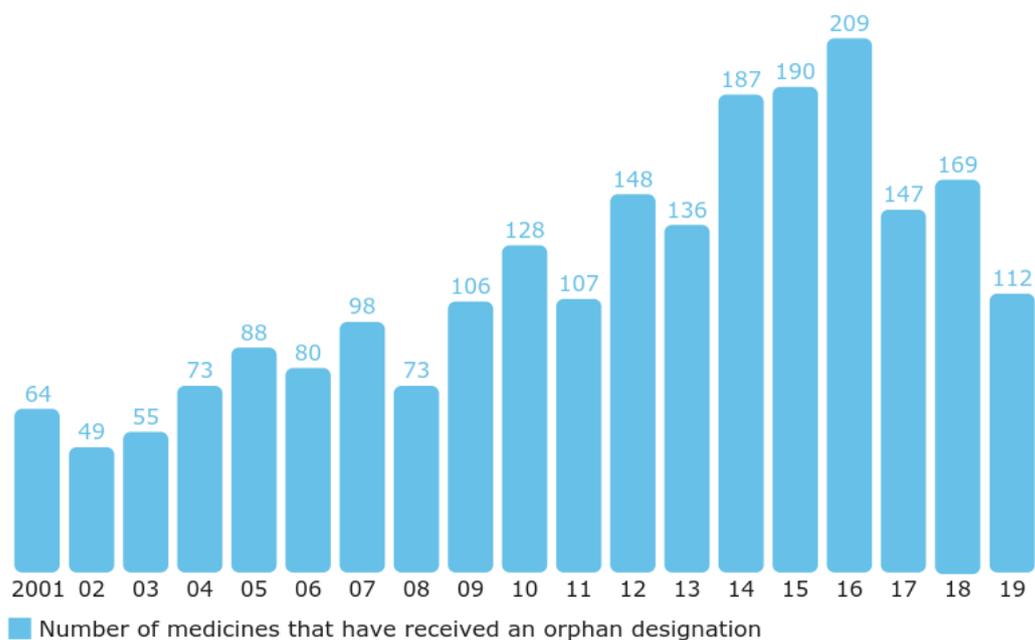


Figura 5 – Designações de medicamento órfão, por ano, na EMA⁽⁴⁵⁾.

O gráfico da Figura 6 mostra a evolução do número de autorizações de comercialização de medicamentos órfãos, na UE, entre 2000 e 2019 ⁽⁴⁵⁾.

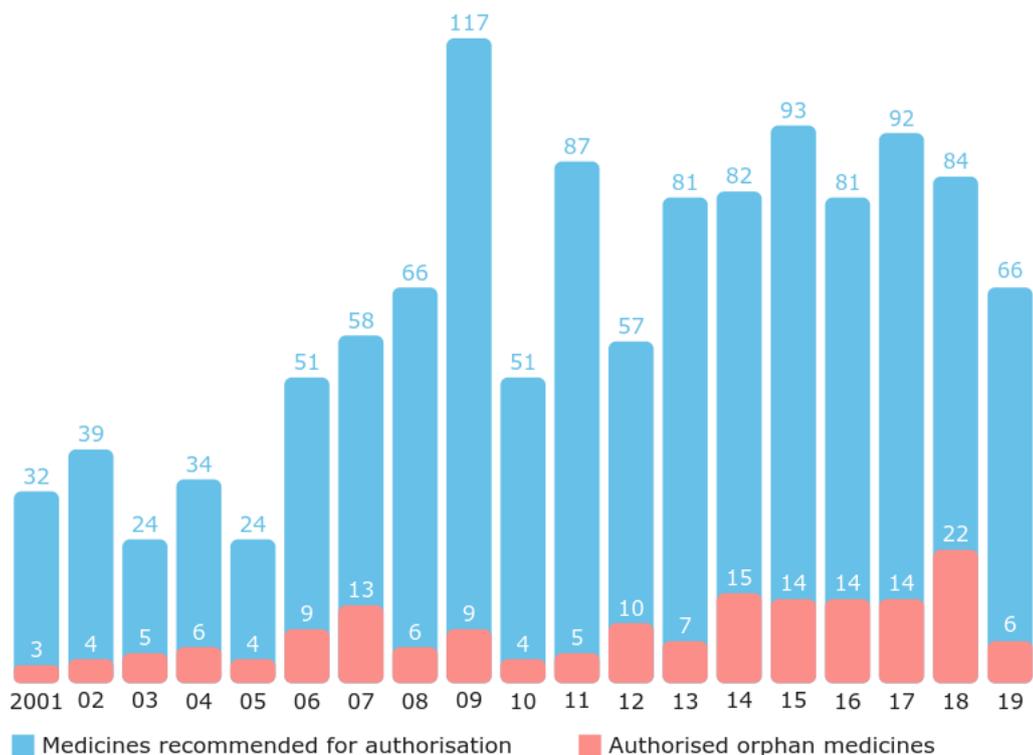


Figura 6 – Número de autorizações de comercialização de medicamentos com designação 'órfã' por ano na Europa.

Na próxima figura estão representados o número de medicamentos órfãos na Europa, em 2021, classificados de acordo com a categoria ATC ⁽⁴⁶⁾.

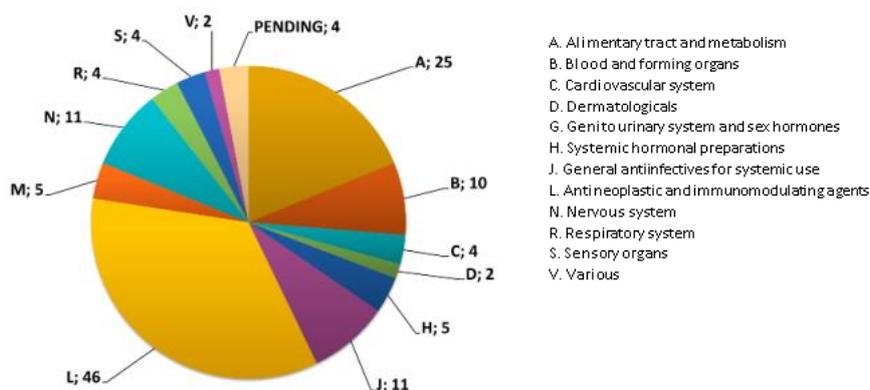


Figura 7 – Número de medicamentos autorizados e com designação órfã no mercado europeu, por categoria ATC ⁽⁴⁶⁾.

As Associações de Doentes e o seu papel

As organizações de doentes desempenham um papel de extrema importância, no campo das doenças raras: coletam informações sobre doenças raras, fornecem apoio e informações às famílias afetadas, incentivam a investigação, disponibilizando fundos, mantêm registos de doentes e coletas de material biológico em biobancos e encontram-se em rede com universidades, indústria e autoridades de saúde, aumentando a consciencialização pública para o problema das doenças raras ⁽²²⁾.

As maiores organizações de doentes são a *National Organization for Rare Disorders* (NORD), nos EUA, e a EURORDIS, na Europa. Em 2009, estes dois grupos assinaram um acordo de parceria estratégica para alinhar suas atividades de forma mais eficaz.

NORD

A NORD foi criada no ano de 1983 por um grupo de doentes e familiares de doentes portadores de doença rara que trabalharam em conjunto para conseguir que a *Orphan Drug Act* (ODA) fosse aprovada ⁽⁴⁷⁾.

Na verdade, é impossível falar da NORD e do seu envolvimento na ODA sem referir *Abbey Meyers*, uma das grandes protagonistas, mãe de uma criança com síndrome de Tourette, doença da qual na altura pouco se sabia e para a qual não havia terapêutica disponível na década de 70. Numa das consultas com o médico, este falou-lhe de um ensaio clínico a decorrer com um medicamento que estava a ser testado para uma doença bastante comum, mas que também poderia ter benefícios em casos de Síndrome de Tourette. O medicamento era o antipsicótico pimozida. O filho de *Abbey* apresentou melhorias significativas com a pimozida. Uma das grandes vantagens da pimozida era que não tinha os efeitos sedativos de outros medicamentos que a criança já tinha experimentado. No entanto, meses mais tarde, numa das visitas o médico

informou *Abbey* que aquela seria a última embalagem de pimozida que podia fornecer. A empresa farmacêutica promotora do ensaio clínico tinha interrompido o ensaio por constatar que o medicamento não demonstrava a eficácia esperada para a doença não rara que pretendia tratar. A empresa farmacêutica não tinha interesse em continuar a investigação clínica para a síndrome de Tourette, uma doença que afetava “apenas” 100 000 doentes nos EUA. *Abbey Meyers* não se conformou e associou-se a outros pais com filhos portadores de doenças raras e, no início da década de 80, eram já várias associações de doentes que se tinham juntado e que uniam esforços, no sentido de chamar à atenção dos governantes para a problemática da falta de investimento em medicamentos para as doenças raras. *Abbey Meyers* contactou congressistas e foi incansável na sua luta para fazer passar a *Orphan Drug Act* que veio, sem dúvida, a mudar a vida de muitos doentes com doenças raras⁽⁴⁸⁾.

A NORD é hoje em dia constituída por mais de 230 membros de organizações de doentes, tendo 6 principais áreas de atuação: Proteção dos interesses dos doentes, educação de profissionais e doentes, programas de assistência ao doente, mentoria para outras organizações de doentes, apoio à investigação e parcerias internacionais, nomeadamente com a EURORDIS⁽⁴⁹⁾.

EURORDIS

A EURORDIS foi criada em 1997 por quatro associações francesas de doentes portadores de doenças raras. O objetivo, na altura, já era, à semelhança do que aconteceu nos EUA, chamar à atenção dos governantes para a urgência da criação de legislação que estimule a investigação e desenvolvimento de medicamentos para as doenças raras. Atualmente, a EURORDIS é constituída por mais de 1000 organizações de doentes em 74 países, representando mais de 6000 doenças raras⁽⁵⁰⁾.

A EURORDIS foi fundamental na aprovação de importantes iniciativas legislativas como a legislação dos medicamentos órfãos, o Regulamento sobre os medicamentos pediátricos, o Regulamento das terapias avançadas, e na elaboração de vários relatórios e comunicações sobre as doenças raras⁽⁵¹⁾.

Uma das mais recentes contribuições foi a colaboração num estudo de dois anos que envolveu mais de 250 especialistas em doenças raras – *Rare 2030 foresight study* – que inclui 8 importantes recomendações para assegurar uma melhor qualidade de vida aos cerca de 30 milhões de doentes portadores de doenças raras na Europa⁽⁵²⁾.

A EURORDIS colabora também com a NORD e com outras organizações de doentes, nomeadamente com a CORD (*Canadian Organization for Rare Disorders*).

União das Associações das Doenças Raras de Portugal (RD-Portugal)

Em Portugal, entre 2009 e 2021, os doentes raros estavam representados pela Aliança Portuguesa de Doenças Raras, que fez também parte da EURORDIS. Em 2021, cessou a sua atividade na sequência de uma reestruturação na representatividade das associações de doenças raras em Portugal ⁽⁵³⁾.

Atualmente, é a União das Associações das Doenças Raras de Portugal (RD-Portugal) que ocupa esse lugar. A RD-Portugal representa mais de 30 Associações de Doenças Raras que a compõem. Tem como principal missão “trazer as Doenças Raras para a ordem do dia, todos os dias do ano e não apenas no Dia Mundial das Doenças Raras”. Como tal, participa ativamente em ações diretamente ligadas a políticas de saúde, aos Centros de Referência e iniciativas que promovem a criação do registo de dados e a luta pela universalidade e equidade no acesso aos medicamentos órfãos. Além disso, é membro do *National Mirror Group* do Programa Europeu para as Doenças Raras (NMG – EJPRD) e o membro português do Conselho de Alianças Nacionais da EURORDIS” ⁽⁵⁴⁾.

Dois dos projetos a curto-prazo da RD-Portugal são a criação do Registo Nacional da Pessoa com Doença Rara e de um Edifício Digital, proporcionando a toda a comunidade o acesso a informação consolidada sobre Doenças Raras ⁽⁵⁵⁾.

A Investigação Clínica nas Doenças Raras

A fase da investigação clínica é, sem dúvida, uma das fases mais desafiantes do desenvolvimento de um medicamento. No caso de um medicamento órfão os desafios são ainda maiores, pelas seguintes razões ⁽⁵⁶⁾:

- Conhecimento limitado da história natural da doença;
- Heterogeneidade da doença em termos de manifestação e existência de flutuações na gravidade;
- Questões logísticas, uma vez que os doentes frequentemente se encontram espalhados por todo o Mundo, tornando o recrutamento para um ensaio clínico mais complexo;
- Número reduzido de doentes para cada doença rara, não sendo possível realizar estudos com grandes grupos de doentes como acontece numa doença comum, podendo levantar questões de validade externa e também problemas estatísticos;
- Dificuldade em assegurar validade interna, uma vez que nem sempre é fácil conseguir um grupo controlo adequado: na maioria das vezes não existe um tratamento *gold standard* que possa ser usado como comparador e o uso de um grupo placebo não é eticamente aceitável, em casos de doença que coloque a vida em risco. Há casos em que o comparador são registos da história natural da doença, com as desvantagens inerentes ao uso de dados retrospectivos;

- Inexistência de medidas de eficácia bem estabelecidas e de diferença mínima clinicamente relevante;
- Falta de biomarcadores validados;
- Ausência de modelos animais para as doenças raras;
- Questões éticas envolvidas, por se tratar de uma população vulnerável, nomeadamente crianças e indivíduos com problemas cognitivos/mentais.

Ensaio Clínico Adaptativo e outras Estratégias da Epidemiologia Moderna

Na UE existe uma *guideline* da EMA dedicada aos ensaios clínicos em populações pequenas (CHMP/EWP/83561/2005), bem como vários outros documentos especificamente dedicados ao desenvolvimento clínico de medicamentos órfãos:

- *Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another* – ENTR/6283/00 Rev 5;
- *Significant benefit of orphan drugs: concepts and future developments* (EMA/326061/2012);
- *Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation* (EMA/COMP/436/01).

Não existe uma única estratégia aceite para um desenvolvimento clínico de sucesso, no caso de medicamentos órfãos. Devido aos desafios específicos associados à investigação em doenças raras, algumas metodologias menos convencionais têm vindo a ser usadas e, muitas vezes, é aceitável alguma flexibilidade.

Alguns medicamentos órfãos são aprovados com base em apenas um único estudo clínico, no qual participaram apenas umas dezenas de doentes. A betaína para a homocisteinúria foi aprovada na UE com base em 202 relatórios espontâneos publicados. A hidroxycarbamida para a *sickle cell disease* também foi aprovada com base em dados bibliográficos e dados provenientes de registos de doentes ⁽²²⁾.

Assim, o grau de evidência varia bastante entre os vários dossiês de MO ^(57–59).

Surrogate Endpoints

A escolha do *endpoint* primário é muitas vezes uma decisão complexa uma vez que o *endpoint* clínico mais apropriado pode não ser conhecido ou não reunir a concordância da comunidade científica ou pode nem sequer estar validado para a doença em questão. De facto, nas doenças raras pode muitas vezes não ser possível estabelecer *a priori* o *endpoint* clínico primário, podendo até ser necessário recolher e registar informação de vários *endpoints* sensíveis ao tratamento (CHMP/EWP/83561/2005). Além disso, para um determinado *endpoint* clínico ou *surrogate endpoint* validado, o recrutamento de um número suficiente de doentes seria difícil ou a demonstração deste *endpoint* iria demorar um período de tempo inaceitavelmente longo. Nestas situações, um “marcador surrogate” pode substituir um *endpoint* clínico. O termo

“surrogate endpoint” deve apenas ser usado para biomarcadores validados. No entanto, a etapa da validação não é um processo trivial e pode não ser possível em pequenos grupos de doentes.

A seleção de um marcador “surrogate” como *endpoint* do estudo requer uma razoabilidade – baseada em dados epidemiológicos, patofisiologia ou outra evidência científica – que possa prever o benefício do tratamento.

A tabela seguinte apresenta as características dos *endpoints* diretos e dos *surrogate endpoints* ^(60,61).

Tabela 1 - Características dos Endpoints Diretos e dos Surrogate Endpoints

Endpoints Diretos	Surrogate Endpoints
<p><i>Endpoints</i> com significado clínico que podem medir diretamente o estado de saúde do doente, as suas funções orgânicas ou a sobrevivência.</p> <p>Representam ou caracterizam o resultado clínico de interesse.</p> <p>São a base para a aprovação de novos medicamentos.</p> <p>Podem classificar-se em:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objetivos: sobrevivência, exacerbação da doença ou evento clínico • Subjetivo: escala/pontuação de sintomas, qualidade de vida associada à saúde. 	<p>Medida laboratorial ou sinal físico destinado a ser usado como substituto de um <i>endpoint</i> clínico.</p> <p>Idealmente, o <i>surrogate endpoint</i> deve encontrar-se algures no mecanismo terapêutico entre a administração do medicamento e o benefício clínico observado:</p> <p>Tratamento-> Surrogate Endpoint-> Endpoint Clínico-> Outcome de interesse</p> <p>Alterações induzidas por um tratamento no <i>surrogate endpoint</i> devem refletir as alterações num <i>endpoint</i> clínico (mas observam-se de uma forma mais rápida).</p> <p>Podem utilizar-se <i>surrogate endpoints</i> em estudos com medicamentos que pretendem tratar doenças que coloquem a vida em risco e onde um risco maior associado ao tratamento é, por essa razão, tolerado.</p>

Designs Adaptativos

Ensaio clínico controlado, aleatorizado com grupos paralelos são, geralmente, considerados o *gold standard* para responder à questão de investigação. No entanto, em algumas situações este tipo de design clássico não é possível.

Em 2004, a FDA organizou a *Critical Path Initiative* para ajudar os promotores a identificar desafios científicos subjacentes aos problemas nas *pipelines* de produtos médicos. Assim, em 2006, a FDA lançou a *Critical Path Opportunities List* que estimula a utilização de designs adaptativos nos ensaios clínicos bem como o uso da inferência Bayesiana ⁽⁶²⁾.

Ensaio clínico com design adaptativo são estudos que incluem uma oportunidade de modificação de um ou mais aspetos do estudo e das hipóteses baseada na análise de dados (*interim data*) dos participantes do estudo. Estas modificações podem ser de três categorias ⁽⁶³⁾:

Tabela 2 - Classificação e exemplos de adaptações nos ensaios clínicos.

Adaptações prospetivas (Adaptação de design)	Adaptações concorrentes (ou <i>had oc</i>)	Adaptações retrospectivas
Aleatorização adaptativa	Modificações nos critérios de inclusão e exclusão	Modificações e/ou alterações feitas no plano de análise estatística anteriores ao fecho da base de dados ou da quebra de ocultação.
Parar ensaio clínico mais cedo devido a questões de segurança ou eficácia	Critérios de elegibilidade	
<i>Dropping-the-losers</i>	Modificações na dose ou na duração do tratamento	
Reestimação do tamanho da amostra	Mudanças nas hipóteses ou nos <i>endpoints</i>	

Existem vários tipos de ensaios clínicos adaptativos:

Aleatorização adaptativa – alterações à alocação no tratamento com base na análise ínterim durante o decorrer do ensaio, permitindo assim que uma maior proporção de participantes seja alocada ao tratamento que está a demonstrar melhor performance ⁽⁶⁴⁾.

Grupo sequencial – Permite uma paragem prematura se os dados de segurança, futilidade ou eficácia com a possibilidade de adaptações adicionais baseadas na análise ínterim ⁽⁶⁴⁾.

Reestimação do tamanho da amostra – Permite o ajustamento do tamanho da amostra com base na análise ínterim, de forma a garantir a força estatística desejada. De salientar que diferenças observadas na análise ínterim baseadas num número limitado de participantes podem não ser estatisticamente significativas ⁽⁶⁴⁾.

Drop-the-loser – Permite descartar grupos de tratamento inferiores e adicionar grupos de tratamento adicionais. Design muito útil em ensaios clínicos de fase II, especialmente quando existem incertezas quanto aos níveis de dose. Normalmente, ocorre em duas etapas: no final da primeira etapa os grupos de tratamento inferiores são descartados e os que apresentam melhores resultados passam à próxima fase ⁽⁶³⁾.

Biomarker-adaptive – Neste design são feitas adaptações baseadas na resposta de biomarcadores, como marcadores genómicos. Envolve quantificação de biomarcadores e validação dos mesmos. Pode ser usado para selecionar o doente certo, identificar o curso natural da doença, deteção precoce da doença, constituindo uma importante ferramenta da medicina personalizada ^(63,64).

Troca de Tratamento – Permite a troca de tratamento da alocação inicial para um tratamento alternativo, se existir falta de evidência de eficácia ou segurança do tratamento inicial. Uma elevada percentagem de participantes que trocou de tratamento pode levar a uma alteração de hipóteses a ser testada. Neste caso, deve ser feito um ajustamento do tamanho de amostra para alcançar a força estatística necessária ⁽⁶³⁾.

Hypotheses-adaptive – Refere-se a modificações nas hipóteses com base na análise ínterim. Por exemplo, mudar da hipótese de superioridade para não inferioridade e trocar os *endpoints* primários e secundários ⁽⁶³⁾.

Seamless phase II/III – Programa que permite alcançar, dentro de um único ensaio, objetivos que normalmente são alcançados através de ensaios separados de Fase IIb

e Fase III. Este projeto usa dados de doentes inscritos antes e após a adaptação na análise final. Num ensaio clínico destes, as transições dos ensaios de Fase II para um ensaio de Fase III acontecem com uma pausa muito curta, economizando tempo considerável no desenvolvimento do medicamento ^(63,64).

Os ensaios clínicos adaptativos, quando desenhados e conduzidos de forma adequada, oferecem várias vantagens, nomeadamente ⁽⁶⁵⁾:

- Permitem ao investigador corrigir suposições erradas feitas no início do ensaio clínico;
- Ajudam a selecionar a terapia com melhor performance, durante o decorrer do ensaio clínico;
- Possibilitam a oportunidade de reagir com mais rapidez à nova informação recolhida;
- Tornam possível encurtar o tempo de desenvolvimento do ensaio clínico e, conseqüentemente, aceleram o tempo de desenvolvimento do medicamento experimental.

Do ponto de vista regulamentar, se por um lado ambas as agências reguladoras (FDA e EMA) têm *guidelines*/documentos de apoio para os ensaios clínicos adaptativos, por outro lado, uma vez que não existem métodos estatísticos universalmente aceites para todas as adaptações possíveis, certas inferências estatísticas não podem ser produzidas de forma clara, podendo a aprovação regulamentar ficar seriamente comprometida ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

De facto, um dos principais problemas na implementação destes tipos de ensaios são as questões relacionadas com a validade e a integridade do ponto de vista regulamentar: que nível de adaptação é aceitável pelas autoridades? Que requisitos regulamentares se aplicam na revisão e aprovação de dados clínicos provenientes destes tipos de estudo? O estudo clínico tornou-se totalmente diferente após as modificações implementadas relativamente aos objetivos do estudo? Todas estas preocupações e especificidades desta nova forma de investigação clínica exigem uma maior colaboração/interação entre a indústria e as agências regulamentares ^(63,68).

Métodos Bayesianos

Os métodos Bayesianos são cada vez mais utilizados na investigação clínica, particularmente em conjunto com os ensaios clínicos adaptativos. A metodologia Bayesiana recorre ao Teorema de *Bayes* (Figura 8) para combinar informação prévia com informação atual durante a condução do ensaio e a fase de análise de dados. É mais fácil implementar ensaios adaptativos, se recorrermos aos métodos Bayesianos, em vez dos métodos da estatística clássica.

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} = \frac{P(A) \cdot P(B|A)}{P(B)}$$

where:

$P(A)$ = The probability of A occurring

$P(B)$ = The probability of B occurring

$P(A|B)$ = The probability of A given B

$P(B|A)$ = The probability of B given A

$P(A \cap B)$ = The probability of both A and B occurring

Figura 8 - Fórmula do Teorema de Bayes

Os métodos Bayesianos ⁽⁶⁹⁾:

- Têm a capacidade de incorporar informação prévia, relativamente à eficácia do tratamento, na análise;
- Tornam possível executar inspeções não programadas de dados acumulados sem aumentar o erro associado;
- Permitem calcular a probabilidade de um tratamento ser mais efetivo que outro.

A análise Bayesiana engloba as etapas seguintes⁽⁷⁰⁾:

1. **Definir o conhecimento prévio**, através de literatura, estudos piloto ou especialistas reconhecidos na área clínica em que estamos a investigar. Esta informação é expressa matematicamente como uma distribuição de probabilidades.
2. **Adquirir dados**: ao contrário dos ensaios clínicos clássicos, o número de doentes a ser recrutados e o momento da análise ínterim não necessitam de ser pré-determinados.
3. Os dados obtidos no ensaio são usados com o Teorema de Bayes para **rever as estimativas prévias** da eficácia do tratamento e criar estimativas “posteriores”. Estas estimativas terão uma margem de incerteza mais apertada, refletindo a informação adicional disponível naquele momento.
4. Interpretar as estimativas posteriores. Estas estimativas contêm a informação do conhecimento prévio mais a informação recolhida da observação experimental. Não existe um *cutoff* que distinga entre um resultado positivo e negativo como no caso do valor p (0,49 é um resultado positivo e 0,51 um resultado negativo).

A seguinte figura representa a abordagem da análise estatística Bayesiana:

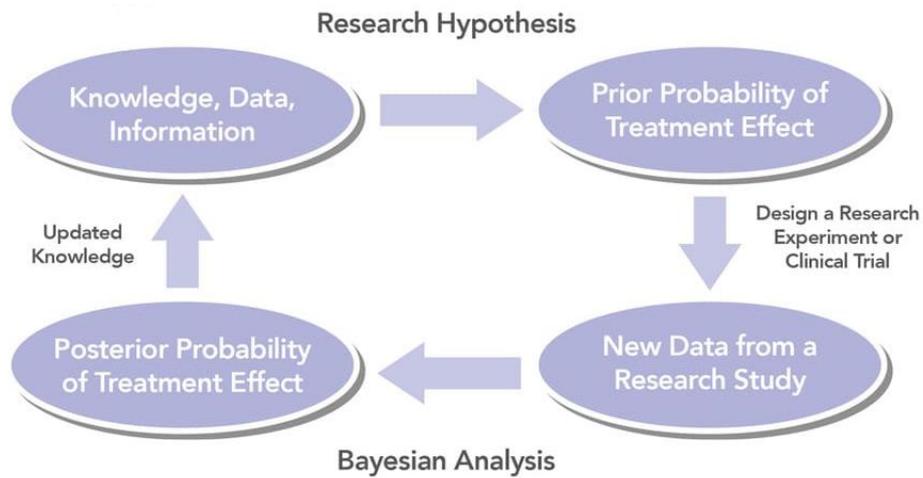


Figura 9 - O ciclo das descobertas científicas, nomeadamente da investigação clínica, alinha com a abordagem da análise estatística Bayesiana.

A análise Bayesiana sustenta afirmações como a seguinte: “Baseado no conhecimento prévio relativamente à eficácia do tratamento e nos dados observados neste ensaio clínico, há uma probabilidade de 87% de que o tratamento experimental aumente a sobrevivência em 10% em relação ao placebo”. Uma afirmação destas é muito mais relevante clinicamente do que as afirmações sustentadas pela estatística clássica: “O tratamento mostrou um aumento de sobrevivência estatisticamente significativa, com o valor de p inferior a 0.05”⁽⁷⁰⁾.

Estratégias Regulamentares de apoio aos ensaios clínicos

Tendo em conta os desafios da investigação clínica em doenças raras, as Autoridades Reguladoras têm vindo a criar ferramentas de apoio aos promotores/titulares de autorizações de comercialização, de forma a ajudar a contornar alguns dos desafios específicos dos medicamentos órfãos, e têm vindo a adaptar requisitos e processos regulamentares, estimulando, assim, a investigação clínica com medicamentos órfãos. Tanto a FDA nos EUA como a EMA na UE têm diversos mecanismos regulamentares de apoio que serão apresentados neste capítulo.

FDA

A FDA possibilita o acesso aos designados *Expedited Programs*, para facilitar e acelerar o desenvolvimento e o processo de revisão do dossiê de novos medicamentos para o tratamento de condições médicas graves ou que coloquem a vida em risco e para as quais ainda não exista tratamento. A FDA refere claramente que estes programas são indicados para aplicar em situações de medicamentos órfãos onde, devido aos desafios inerentes à raridade das doenças, certos aspetos/requisitos não são exequíveis nestas situações. Assim, a FDA atua com alguma flexibilidade, desde que se possa concluir que os benefícios superam os riscos ⁽⁷¹⁾.

Estes programas incluem 4 ferramentas regulamentares que são referidas na Secção 506(b) e 506(c) da *Food, Drug and Cosmetic Act*.

Designação *Fast-track*

O tipo de informação necessária para demonstrar o potencial do medicamento para tratar a condição médica em questão dependerá da fase de desenvolvimento do medicamento em que a designação *fast track* é requisitada. No início do desenvolvimento, a evidência de atividade farmacológica num modelo não clínico, o racional do mecanismo de ação, ou dados farmacológicos podem ser usados para demonstrar o potencial do fármaco. Numa fase mais tardia do desenvolvimento, os dados clínicos disponíveis devem conseguir demonstrar o potencial de tratar a necessidade médica não satisfeita ⁽⁷¹⁾.

Há diversas oportunidades de interações frequentes com a equipa de revisão da FDA para um medicamento com designação *fast track*: reuniões com a FDA, incluindo reuniões pré-IND, reuniões de final de fase I e reuniões de final de fase II para discutir o desenho do estudo, extensão dos dados de segurança necessários para apoiar a aprovação, questões relacionadas com a dose-resposta e uso de biomarcadores. Outras reuniões podem ser agendadas conforme apropriado (por exemplo, para discutir a aprovação acelerada, a estrutura e o conteúdo de um NDA (*New Drug Application*) e outras questões relevantes) ⁽⁷¹⁾.

Além disso, tal produto pode ser elegível para revisão prioritária se for apoiado por dados clínicos no momento do envio do BLA, NDA ou suplemento de eficácia ⁽⁷¹⁾.

Se a FDA determinar, após a avaliação preliminar dos dados clínicos apresentados, que o medicamento pode ser eficaz, a Agência pode considerar a revisão de partes de um pedido de AIM, mesmo antes de o promotor submeter o pedido completo ⁽⁷¹⁾.

Terapia Inovadora (*Breakthrough therapy*)

Ao contrário das informações que poderiam apoiar a designação de *fast track*, que poderia incluir lógica mecanística (baseada em dados não clínicos) ou evidência de atividade não clínica, a designação de terapia inovadora requer evidência clínica preliminar de um efeito de tratamento, que pode representar uma melhoria substancial em relação às terapias disponíveis para o tratamento de uma doença grave. Para fins de designação de terapia inovadora, evidência clínica preliminar significa evidência suficiente para indicar que o medicamento pode demonstrar melhoria na eficácia ou segurança em relação às terapias disponíveis, mas, na maioria dos casos, não é suficiente para estabelecer segurança e eficácia para fins de aprovação. A FDA espera que tais evidências, geralmente, sejam derivadas de estudos de fase I ou II. As informações não clínicas podem suportar a evidência clínica da atividade do fármaco. Em todos os casos, evidências clínicas preliminares, demonstrando que o fármaco pode representar uma melhora substancial em relação à terapia disponível, devem envolver um número suficiente de doentes para ser considerado credível ⁽⁷¹⁾.

Para fins de designação de terapia inovadora, a FDA considera o *endpoint* clinicamente significativo geralmente para se referir a um *endpoint* que mede um efeito na morbidade irreversível ou mortalidade (IMM), ou nos sintomas que representam consequências sérias da doença ⁽⁷¹⁾.

Aprovação Acelerada (*Accelerated Approval*)

A FDA pode conceder uma aprovação acelerada, em casos de medicamentos que tenham como objetivo tratar uma condição ou doença que coloque a vida em risco, após a comprovação de que o medicamento tem efeito num *surrogate endpoint* com capacidade de prever o benefício clínico, ou com efeito num *endpoint* clínico que pode ser medido de forma mais rápida do que morbidade e mortalidade, ou qualquer outro benefício clínico tendo em conta a severidade, raridade, prevalência da doença ou falta de alternativas terapêuticas. Assim, nestes casos é possível realizar estudos clínicos com menos doentes usando um *surrogate endpoint*, em vez de recorrer a um estudo clínico com uma amostra muito maior, necessária para demonstrar efeito num *outcome* clínico como, por exemplo, a sobrevivência ⁽⁷¹⁾.

Nos casos em que foi concedida uma aprovação acelerada são necessários estudos confirmatórios pós-comercialização, para verificar e descrever o efeito antecipado na morbidade irreversível ou mortalidade ou outro benefício clínico ⁽⁷¹⁾.

A FDA encoraja os promotores a comunicar com a Agência na fase mais preliminar do desenvolvimento, no sentido de discutir a elegibilidade para o processo de aprovação acelerada, apresentar os *surrogate endpoints* propostos, o desenho do estudo clínico, o planejamento e condução dos estudos confirmatórios ⁽⁷¹⁾.

Designação para Revisão Prioritária (*Priority Review designation*)

Um pedido de introdução no mercado do medicamento receberá designação de revisão prioritária quando se trata de um medicamento para uma condição grave e, se aprovado, proporcionar uma melhoria significativa na segurança ou eficácia ⁽⁷¹⁾.

Caso a caso, a FDA determina no momento do NDA, BLA ou suplemento de eficácia se o medicamento proposto constitui uma melhoria significativa na segurança ou eficácia do tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma condição grave. Uma melhoria significativa pode ser ilustrada pelos seguintes exemplos ⁽⁷¹⁾:

- Evidência de aumento da efetividade do tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma doença;
- Eliminação ou redução substancial de uma reação adversa relacionada com o tratamento;
- Melhoria documentada da adesão ao tratamento que irá conduzir a um aumento significativo dos resultados terapêuticos;
- Evidência de segurança ou efetividade numa nova subpopulação.

Uma designação de revisão prioritária significa que o objetivo da FDA é efetuar a avaliação do pedido de AIM dentro de 6 meses após a submissão, em comparação com 10 meses na revisão padrão ⁽⁷¹⁾.

Comunicação com a FDA

Há uma variedade de oportunidades para comunicação com a FDA tais como reuniões formais, avaliações de protocolos especiais e reuniões informais. A Tabela 3 explica as principais características dos diferentes tipos de comunicação ⁽⁷²⁾.

Tabela 3 - Tipos de comunicação com a FDA e as suas características e objetivos.

Comunicação com a FDA	
Formal Meetings	<p>Tipo A – necessário para que um programa de desenvolvimento de produto paralisado prossiga ou resolva um importante problema de segurança; no prazo de 30 dias após a receção do pedido do sponsor para reunião com a FDA.</p> <p>Tipo B – realizado em marcos clínicos específicos: pré-IND, final da fase II, Pré-NDA/BLA; dentro de 60 dias da receção do pedido do sponsor para reunião com a FDA.</p> <p>Tipo C – qualquer reunião que não seja do tipo A ou B; no prazo de 75 dias após a receção do pedido do sponsor para reunião com a FDA.</p>
Special Protocol Assessments	<p>Avaliação da FDA acerca da adequação do projeto, conduta e análise do protocolo em relação aos requisitos regulamentares para aprovação.</p> <p>Resposta da FDA emitida dentro de 45 dias.</p>
Informal Meetings	<p>Geralmente resposta a um número limitado de perguntas específicas que podem exigir apenas respostas sim/não, ou breves esclarecimentos de respostas anteriores.</p>

EMA

Autorização sob circunstâncias excepcionais

A base legal para este tipo de AIM é o artigo 14(8) do Regulamento (EC) N° 726/2004 e a documentação relevante para pedidos de AIM, ao abrigo das circunstâncias excepcionais encontram-se na Parte II, do Anexo I, da Diretiva 2001/83/EC.

O procedimento para a concessão de uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais é descrito numa orientação publicada pela EMA (*Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances – EMEA/357981/2005*). Uma AIM pode ser concedida em circunstâncias excepcionais quando o requerente não puder fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança, em condições normais de uso, devido a um dos seguintes motivos ⁽⁷³⁾:

- A indicação é muito rara;
- O estado atual do conhecimento científico necessário para fornecer informações mais abrangentes é insuficiente;
- Seria antiético recolher tais informações.

Nestes casos, o titular de AIM fica sujeito a obrigações específicas, nomeadamente, apresentar dados de estudos adicionais de eficácia ou segurança. Pode haver restrições no ambiente em que o produto é usado (por exemplo, apenas em meio hospitalar), e pode haver requisitos adicionais incluídos no folheto informativo e nas informações médicas do produto ⁽⁷³⁾.

As autorizações de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais são revistas anualmente para reavaliar a relação benefício-risco. O cumprimento das obrigações específicas relativas ao fornecimento de dados adicionais de eficácia ou segurança não levarão à apresentação de um dossiê completo nem a uma autorização de comercialização 'normal'. Se fosse esperado que o requerente pudesse confirmar a relação benefício/risco positivo com um dossiê completo no futuro, o produto poderia ser autorizado sob aprovação condicional. Esta autorização temporária também é avaliada anualmente e não pretende permanecer condicional ⁽⁷³⁾.

Os critérios de designação de medicamentos órfãos são independentes dos critérios a serem considerados para aprovação em circunstâncias excepcionais.

Autorização Condicional

A autorização condicional está prevista no Regulamento (EC) N° 507/2006 que descreve os critérios e os requisitos deste tipo de autorização ⁽⁷⁴⁾.

Os medicamentos são elegíveis para aprovação condicional pela EMA, se pertencerem a uma das três seguintes categorias ^(74,75):

- Medicamentos que visem o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou que colocam a vida em risco;

- Medicamentos a utilizar em situações de emergência, em resposta a ameaças públicas, devidamente reconhecidas pela OMS ou pela Comunidade no âmbito da Decisão (CE) n.º 2119/98;
- Medicamentos designados como medicamentos órfãos nos termos do artigo 3.º do Regulamento (CE) N.º 141/2000.

Além disso, eles devem cumprir todos os seguintes requisitos ^(74,75):

- A relação risco-benefício do medicamento é positiva;
- É provável que o requerente esteja em condições de fornecer os dados clínicos completos;
- Necessidades médicas não atendidas serão atendidas;
- O benefício para a saúde pública da disponibilidade imediata no mercado do medicamento em causa supera o risco inerente;
- Dados adicionais ainda são necessários.

As AIM condicionais são válidas por um ano e podem ser renovadas. Tal como acontece com circunstâncias excepcionais, podem ser impostas obrigações específicas em relação à recolha de dados. A principal diferença é que a autorização não se destina a permanecer condicional ^(74,75).

Antes da aprovação condicional ser introduzida em 2006, autorizações que deveriam ter entrado nesta categoria foram autorizadas em circunstâncias excepcionais. Portanto, muitos medicamentos que foram inicialmente autorizados em circunstâncias excepcionais têm, agora, uma autorização de comercialização regular.

Avaliação acelerada

A avaliação de um pedido de AIM, ao abrigo do procedimento centralizado, pode demorar até 210 dias, sem contar as paragens (*clock-stop*) quando os requerentes têm de fornecer informações adicionais ou clarificar alguma informação. A pedido, o CHMP pode reduzir o prazo para **150 dias**, se o requerente apresentar justificação suficiente para uma avaliação acelerada ⁽⁷⁶⁾.

Qualquer pedido de avaliação acelerada deve ser feito pelo menos dois a três meses antes da apresentação do pedido de AIM. Os requerentes de avaliação acelerada devem justificar na sua alegação de que se espera que o medicamento seja de grande interesse para a saúde pública, nomeadamente do ponto de vista da inovação terapêutica ⁽⁷⁶⁾.

A EMA recomenda fortemente que o requerente solicite uma reunião de pré-submissão seis a sete meses antes da submissão, para se preparar para a avaliação acerca da elegibilidade para a avaliação acelerada. Nesta reunião, discute-se a proposta de avaliação acelerada com a Agência e relatores do CHMP e quaisquer outros comités envolvidos, como o Comité de Avaliação de Risco de Farmacovigilância (PRC) ou o Comité de Terapias Avançadas (CAT). O requerente pode apresentar os dados que sustentam o pedido para a avaliação acelerada e o plano de gestão de risco (RMP) que pretende submeter ⁽⁷⁶⁾.

O pedido de reunião de pré-submissão deve ser enviado eletronicamente à EMA juntamente com a documentação de apoio ⁽⁷⁶⁾.

Sob o esquema PRIME, é possível que o requerente receba confirmação durante a fase de desenvolvimento clínico de que o seu medicamento pode ser elegível para avaliação acelerada.

PRIME (*PR*iority *ME*dicines)

O PRIME foi lançado pela EMA em 2016 para melhorar o apoio e acompanhamento do desenvolvimento de medicamentos que têm como alvo uma necessidade médica não satisfeita. É um programa voluntário baseado essencialmente numa interação e diálogo precoces entre o requerente e as Autoridades, de forma a otimizar planos de desenvolvimento e acelerar a fase de avaliação dos dossiês, com o objetivo de chegar mais cedo aos doentes ⁽⁷⁷⁾.

O programa PRIME foi construído com base nas duas ferramentas regulamentares que já existiam: o *scientific advice* e a avaliação acelerada. Isto significa que os requerentes de medicamentos que beneficiem do PRIME podem esperar ser elegíveis para a avaliação acelerada, no momento da submissão do pedido de AIM ⁽⁷⁷⁾.

São elegíveis para o programa PRIME ⁽⁷⁸⁾:

- Medicamentos que beneficiem doentes que não dispõem de opções terapêuticas
ou
- Medicamentos que ofereçam uma vantagem terapêutica *major* em relação às terapias existentes

Uma vez selecionado para o PRIME a EMA vai ⁽⁷⁸⁾:

- Designar um relator do CHMP ou do CAT, conforme o tipo de medicamento;
- Organizar uma *kick-off meeting* com o relator do CHMP/CAT e um grupo multidisciplinar de especialistas, para ajudar no plano de desenvolvimento e na estratégia regulamentar do medicamento;
- Designar um ponto de contacto;
- Providenciar *scientific advice* em pontos chave do desenvolvimento, envolvendo outros parceiros, como as instâncias de avaliação de tecnologias de saúde responsáveis pela negociação do preço e atribuição de participações, com o objetivo de facilitar um acesso mais rápido dos doentes ao medicamento;
- Confirmar a elegibilidade para avaliação acelerada, no momento da submissão do pedido de AIM.

Em 2021, volvidos 5 anos do programa PRIME, a EMA publicou um relatório com os resultados e o impacto do PRIME no número de AIM, no tempo de aprovação e na redução do *clock-stop*. Nos primeiros 5 anos do programa PRIME, cerca de 95 produtos foram elegíveis, sendo que cerca de 56% dos medicamentos elegíveis eram medicamentos órfãos. Dos 95 elegíveis, 18 obtiveram AIM (16 são medicamentos órfãos). E 10 das 18 AIM são autorizações condicionais ⁽⁷⁹⁾.

A EMA revela que 44% dos produtos que beneficiam do PRIME são Terapias Avançadas, seguido dos químicos (38%) e, em último lugar, os biológicos (19%) ⁽⁷⁹⁾ (Figura 10).

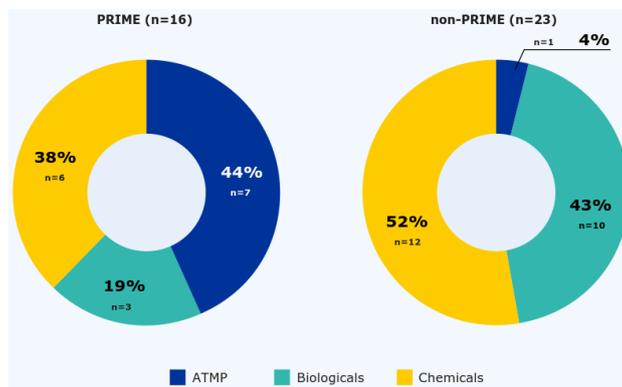


Figura 10 - Categoria de Produtos dos pedidos de AIM recorrendo à avaliação acelerada ao abrigo do PRIME vs sem programa PRIME ⁽⁷⁹⁾.

Uma das grandes vantagens do PRIME é o impacto na redução significativa do tempo em *clock-stop* (Figura 11).

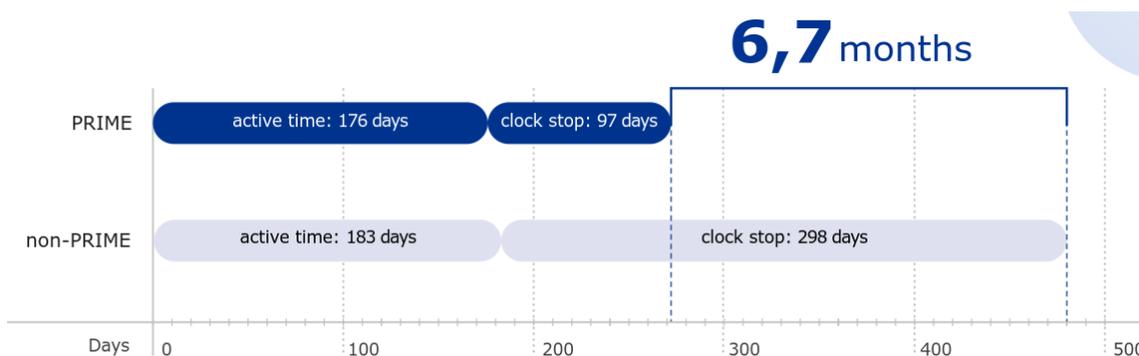


Figura 11 - Tempo médio de avaliação de um pedido de AIM (PRIME versus não PRIME) ⁽⁷⁹⁾.

Esta redução significativa do tempo em *clock-stop* também se verifica nos medicamentos órfãos que beneficiam do programa PRIME (Figura 12).

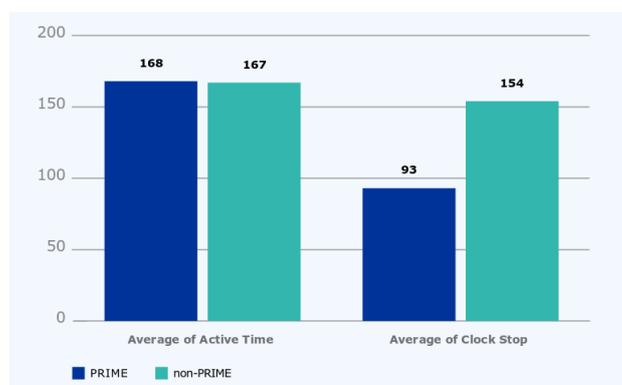


Figura 12 - Tempo de avaliação (em dias) dos produtos que iniciaram a avaliação acelerada: duração do tempo ativo e *clock-stop* nos medicamentos órfãos PRIME versus medicamentos órfãos não PRIME ⁽⁷⁹⁾.

Uso Compassivo (*Compassionate Use*) e *Expanded Access Programs*

Ao abrigo do uso compassivo, previsto no artigo 83 do Regulamento N° 726/2004, doentes que sofram de condições que coloquem a vida em risco, de duração prolongada ou seriamente debilitantes, sem opções terapêuticas disponíveis, podem ter acesso a medicamentos sem AIM, desde que estes se encontrem em fase de ensaios clínicos ou já em processo de AIM. O uso compassivo permite a utilização de um medicamento sem AIM a um grupo de doentes que não possa participar em ensaios clínicos ⁽⁸⁰⁾.

Os programas de uso compassivo são coordenados e implementados a nível nacional, sendo as regras de utilização e procedimentos definidos pelas Autoridades Competentes. No entanto, as Autoridades Nacionais podem pedir opinião à EMA sobre como administrar, distribuir e usar certos medicamentos no âmbito do uso compassivo. O CHMP identifica que doentes podem, eventualmente, beneficiar do medicamento em questão e os EM devem ter em conta estas recomendações. As Autoridades Nacionais Competentes devem informar a EMA acerca da disponibilização de determinado medicamento para determinado grupo de doentes ao abrigo do uso compassivo ⁽⁸⁰⁾. Em Portugal, este tipo de acesso precoce designa-se de 'Autorização de Utilização Excecional (AUE) de benefício clínico bem reconhecido' ⁽⁸¹⁾.

O uso compassivo não deve ser confundido com os programas "*named-patient basis*", em Portugal com a designação de 'AUE para doente específico', nos quais o medicamento é obtido diretamente do fabricante antes da AIM. Isto ocorre a nível individual, sob a responsabilidade do médico prescriptor, e a EMA não tem de ser informada ⁽⁸¹⁾. No geral, os medicamentos ainda não autorizados devem em primeiro ser disponibilizados através dos ensaios clínicos e os doentes devem ser considerados para inclusão antes de recorrer aos programas de uso compassivo.

No site da EMA é publicada uma lista de recomendações para os medicamentos para os quais existe um programa de uso compassivo. Em Portugal, no entanto, não existe enquadramento regulamentar específico para o uso compassivo.

Nos EUA, os programas de uso compassivo designam-se '*Expanded Access Programs*' ⁽⁸²⁾, sendo elegíveis para estes programas ⁽⁸³⁾:

- O doente tem uma doença ou condição grave, ou cuja vida está imediatamente ameaçada pela sua doença ou condição;
- Não há terapia alternativa comparável ou satisfatória para diagnosticar, monitorizar ou tratar a doença ou condição;
- A participação do doente num ensaio clínico não é possível;
- O benefício potencial para o paciente justifica os riscos potenciais do tratamento;
- Fornecer o medicamento/produto experimental não interferirá nos estudos experimentais que possam apoiar o desenvolvimento de um produto médico ou a autorização de comercialização para a indicação do tratamento.

O *Institutional Review Board* (IRB), nos EUA, assegura que todas as etapas adequadas foram seguidas para proteger os direitos e o bem-estar dos doentes que participam nos estudos clínicos. No âmbito destes programas, o IRB revê o plano/protocolo, incluindo a revisão do consentimento informado ⁽⁸⁴⁾.

A tabela seguinte resume a comparação entre UE e os EUA no que diz respeito à regulamentação de medicamentos órfãos.

Tabela 4 - Comparação entre a legislação, definições, critérios e incentivos relativos aos medicamentos órfãos, na UE e nos EUA.

	EU (EMA)	EUA (FDA)
Enquadramento Legal	Regulamento (CE) Nº 141/2000 <i>Commission Regulation (EC) Nº 847/2000</i> <i>Commission Regulation (EC) Nº 2018/781</i> <i>Guideline on similarity (2008/C 242/08)</i>	<i>Orphan Drug Act</i>
Critério de prevalência para definir doença rara	Prevalência da doença < 5 por 10.000	Prevalência da doença < 6,6 por 10.000
Critérios para designação de medicamentos órfãos	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamento destinado a patologia que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante e que afete até 5 pessoas em 10.000; ou destinado a patologia que ponha a vida em perigo, seja gravemente debilitante ou grave e crónica e que é pouco provável que, sem os incentivos, a comercialização desse medicamento possa gerar receitas que justifiquem o investimento. - Não exista qualquer medicamento que ofereça um benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamento destinado a patologia que afeta menos de 200.000 pessoas nos EUA; ou os custos de I&D do medicamento para uma dada indicação dificilmente são recuperados pelas vendas esperadas; - Medicamento não é rentável no período de 7 anos após concessão de autorização, independentemente do número de pessoas afetadas pela doença.
Entidade responsável pela avaliação da elegibilidade	<i>Committee on Orphan Medicinal Products (COMP)</i>	<i>Office of Orphan Products Development (OOPD)</i>
Procedimento de AIM	Procedimento Centralizado obrigatório para os medicamentos com estatuto de medicamento órfão	<i>New Drug Application (NDA)</i> ou <i>Biologics License Applications (BLA)</i>

	EU (EMA)	EUA (FDA)
Incentivos previstos na legislação	<p>Exclusividade de Mercado:</p> <p>10 anos (6 anos, se no final do 5º ano for comprovada a rentabilidade do medicamento)</p> <p>+2 anos para medicamentos órfãos de uso pediátrico</p> <p>Assistência Regulamentar: <i>Protocol Assistance</i> ou programa PRIME*</p> <p>Redução de taxas</p> <p>75% redução nas taxas administrativas do PA (100% para as PME)</p> <p>10% redução nos pedidos de AIM (100% para as PME)</p> <p>100% redução nas taxas das inspeções</p> <p>100% redução nas taxas das alterações pós AIM.</p> <p>Acesso a programas subsidiados Programas de apoio da EU (ex: <i>Horizon 2020</i>) Iniciativas nacionais de apoio à investigação.</p>	<p>Exclusividade de Mercado:</p> <p>7 anos</p> <p>Assistência Regulamentar: FDA Meetings</p> <p>Redução de taxas</p> <p>Taxa de crédito de 25% nos custos de condução de ensaios clínicos.</p> <p>Redução nas taxas administrativas dos pedidos de AIM.</p> <p>Reduções adicionais para PME.</p> <p>Acesso a programas subsidiados <i>Orphan Products Grant Program</i></p>
Procedimento de avaliação acelerada	'Accelerated review' (eventualmente incluído no programa PRIME*)	'Fast-track'*
Guidelines e outros recursos relevantes	<p>- <i>Procedural advice for orphan medicinal product designation</i> EMA/420706/2018</p> <p>- <i>Points to consider on the estimation and reporting on the prevalence of a condition for the purpose of orphan designation</i> – EMA/COMP/436/01</p> <p>- <i>Guideline on clinical trials in small populations</i> – CHMP/EWP/83561/2005</p>	<p>Webinars FDA:</p> <p>- <i>Recommended Tips for Creating an Orphan Drug Designation Application</i></p> <p>- <i>Regulatory Applications for Products intended to treat rare diseases</i></p> <p>- <i>Orphan Disease Research and Development</i></p> <p>- <i>FDA&NIH Science of small clinical trials</i></p>
Programas de Acesso Precoce	-Uso compassivo - <i>Named Patient Program</i>	- <i>Expanded Access</i> - <i>Single Patient Expanded Access</i>

*Não é exclusivo dos medicamentos

Aspetos Farmacoeconómicos dos Medicamentos Órfãos

Como explicado anteriormente, na Europa, aprovação de medicamentos órfãos ocorre a nível centralizado, com a atribuição da designação de medicamento órfão e autorização de comercialização, sendo ambas decisões da Comissão Europeia. No entanto, o último passo, ou seja, a negociação de preço e comparticipação/financiamento, necessários para que o medicamento se torne acessível aos que dele precisam, ocorre a nível nacional. Sendo assim, não é surpreendente que exista desigualdade no acesso ao tratamento entre os diferentes Estados Membros. Isto acontece não só com os medicamentos órfãos, mas também com os não órfãos. No entanto, a combinação de um preço elevado e a, por vezes, inexistência de dados suficientemente robustos amplificam os desafios no acesso ao mercado, no caso dos medicamentos órfãos.

No geral, o preço de um medicamento e o correspondente preço por doente são determinados pelo tamanho da população a tratar e pelo risco tomado no desenvolvimento do produto, o qual é refletido no potencial retorno do investimento. Portanto, projetos de elevado risco, como no caso dos medicamentos para doenças raras, irão requerer um maior potencial de retorno do investimento, de forma a atrair investidores, o que acaba por resultar em custos mais elevados para o doente, ou para os sistemas de saúde (Figura 13).

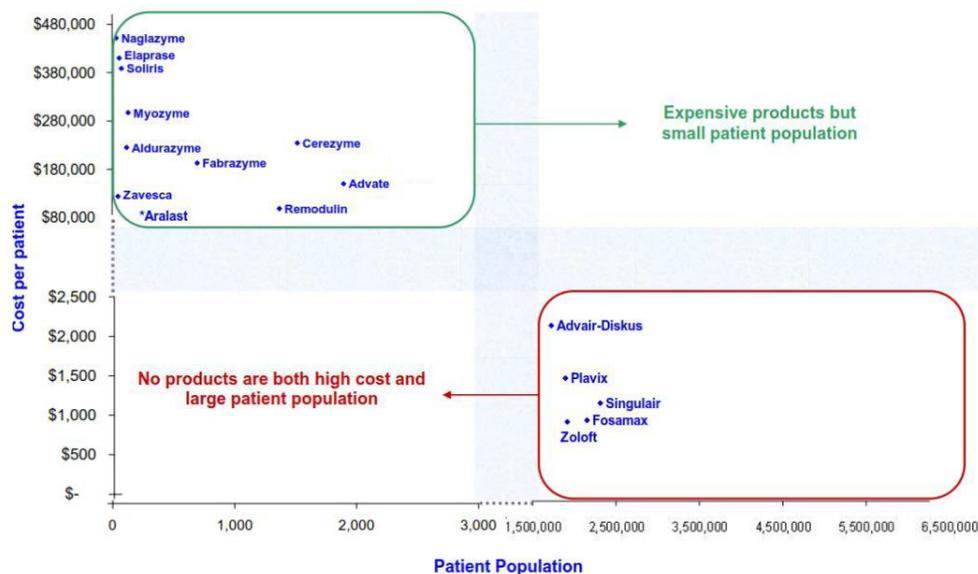


Figura 13 - Preço por doente em função da população de doentes a tratar.

Se os sistemas de saúde não tiverem capacidade de comparticipar os tratamentos, isto poderá levar a um grave problema de acesso a novas terapias, nomeadamente, a terapias inovadoras, fazendo com que os incentivos económicos disponibilizados pelas Agências tenham sido um desperdício, pondo em causa o propósito da legislação dos medicamentos órfãos.

Nos últimos anos, os legisladores de políticas de saúde e os sistemas de saúde que suportam os custos dos tratamentos têm vindo a usar cada vez mais as avaliações económicas e análises de impacto no orçamento para decidir sobre o

financiamento/comparticipação. Uma das iniciativas de âmbito europeu com vista a partilhar abordagens nas avaliações económicas é a EUnetHTA, lançada pela Comissão Europeia em 2004, com vista a contribuir para uma maior harmonização de critérios de avaliação ⁽⁸⁵⁾. Também o CAVOMP (*Clinical Added Value of Orphan Medicinal Products*) é atualmente uma ferramenta essencial na avaliação farmacoeconómica ⁽⁸⁶⁾.

Não obstante, apesar de toda a complexidade e desafios no desenvolvimento de medicamentos órfãos nem tudo é negativo. Diversos autores reportam que, na verdade, os medicamentos órfãos constituem, hoje em dia, uma oportunidade comercial muito atrativa: incentivos financeiros e apoio regulamentar, exclusividade de mercado e, menor risco de competidores, o mesmo medicamento pode ter várias indicações órfãs. Medicamentos como o interferão, somatropina e levocarnitina podem ter até 33 designações cada. Assim, aqueles que inicialmente eram vistos como medicamentos órfãos, com pouca probabilidade de se tornarem rentáveis, chegam agora a atingir o estatuto de *blockbuster*, devido à multiplicação de indicações ⁽⁸⁷⁾.

Nos EUA cerca de 43 marcas comerciais que são *blockbusters* têm designações órfãs. Destes, cerca de 18 foram aprovados apenas como medicamentos órfãos nos EUA, sendo que 11 atingiram o estatuto de *blockbuster* dentro do período de 7 anos de exclusividade de mercado ⁽⁸⁷⁾.

O seguinte esquema resume as vantagens comerciais e as relacionadas com a Investigação e Desenvolvimento dos medicamentos órfãos:



Figura 14 - Esquema dos incentivos comerciais e regulamentares dos medicamentos órfãos.

Em Portugal, o consumo de medicamentos órfãos ocorre sobretudo em ambiente hospitalar. O INFARMED disponibiliza no seu *website* relatórios dos consumos mensais de medicamentos de uso hospitalar. No último relatório disponível (janeiro a maio 2022), a despesa com medicamentos órfãos foi de 124,3 milhões de euros, representando cerca de 17,3% do total da despesa com medicamentos. A maior fatia diz respeito a medicamentos oncológicos, seguindo-se da amiloidose e da atrofia muscular espinal ⁽⁸⁸⁾.

Perspetivas Futuras

Como mencionado anteriormente, não existe, ainda, uma definição universal de doença rara. Nos EUA, doença rara é definida como doença que afeta menos de 200 000 pessoas (7.5 em 10 000 habitantes); Na UE uma doença rara afeta menos de 5 em 10 000; No Japão, a prevalência de uma doença rara é de menos de 4 em 10 000 ^(9,89). Tendo em conta que estas três zonas geográficas – EUA, EU e Japão – fazem parte do Conselho Internacional para a Harmonização (ICH - *International Council for Harmonization*) seria de esperar que fosse adotada uma definição comum e, eventualmente, incentivos e *guidelines* comuns para estas três zonas geográficas. Penso que poderá ser algo que aconteça no futuro, e que, a acontecer, facilitará procedimentos, agilizará processos e contribuirá para uma comunicação mais eficiente entre indústria/promotores e autoridades, no âmbito das doenças raras.

Relativamente às doenças ultra-raras, há ainda muito a fazer. Não existe uma definição legal de doença ultra-rara. Na Europa, tem sido reportado que uma doença ultra rara é aquela que afeta <1 em 50 000 pessoas ^(90,91). Nos EUA, não existe uma distinção formal entre uma doença que afete 199 000 pessoas e uma doença que afete apenas 6 pessoas, por exemplo. Portanto, no campo das doenças ultra-raras existe uma necessidade ainda maior de estabelecer critérios e adotar uma definição comum. São doenças que têm ainda menos atenção do que as restantes doenças raras e, para as quais, os desafios associados ao desenvolvimento de medicamentos para estas doenças são ainda maiores e mais complexos.

Uma das razões para ter esperança no futuro de mais tratamentos para as doenças raras é o aparecimento (recente) das Terapias Avançadas. A partir de 2008/2009 com a implementação da legislação para as Terapias Avançadas e a criação do Comité para as Terapias Avançadas (CAT) começou a verificar-se um aumento de medicamentos com designação órfã que eram também terapias avançadas ⁽⁹²⁾. Estas Terapias Avançadas incluem a Terapia Genética, Terapia Celular e Engenharia de Tecidos. As Terapias Avançadas têm como principal *target* as doenças órfãs e outras necessidades médicas não satisfeitas. Assim, tem-se justificado aplicar uma maior flexibilidade nos desenhos de ensaios clínicos e os promotores recorrem frequentemente a metodologias adaptativas. De facto, estas terapias têm sido testadas em ensaios clínicos não randomizados, não ocultados e com um número de participantes significativamente inferior aos ensaios clínicos tradicionais. Tem havido um grande esforço, por parte da comunidade científica, em apresentar soluções para a produção de evidência robusta que possa sustentar o pedido de AIM. A *Task Force* para os Ensaios Clínicos com Populações Pequenas do Consórcio Internacional para a Investigação em Doenças Raras tem estudado o uso de métodos estatísticos não convencionais em populações pequenas com o *input* das agências regulamentares. Três destes projetos são o ASTERIX, IDeAI e o InSPiRe que promovem o desenvolvimento de novas metodologias estatísticas para ensaios com pequenas populações. Também surgem cada vez mais desenhos clínicos inovadores, sobretudo no contexto das Terapias Avançadas, como por exemplo, *basket*, *umbrella* e *platform designs*, os quais têm revelado o seu potencial na criação de evidência clínica robusta ⁽⁹³⁾. As imagens seguintes são uma representação simplificada de cada um destes desenhos, no seu conjunto são designados de *master protocols*. Um *master protocol*, é uma construção de ensaios clínicos que incluem múltiplos subgrupos e subestudos. Foram inicialmente desenhados para a área de oncologia, mas têm sido cada vez mais aplicados também a outras áreas. A grande vantagem consiste na capacidade de

usar uma única infraestrutura, o mesmo desenho de ensaio e o mesmo protocolo para avaliar simultaneamente múltiplos fármacos e/ou populações de doentes, tornando o desenvolvimento clínico mais eficiente ⁽⁹⁴⁾.

Basket Trial Design

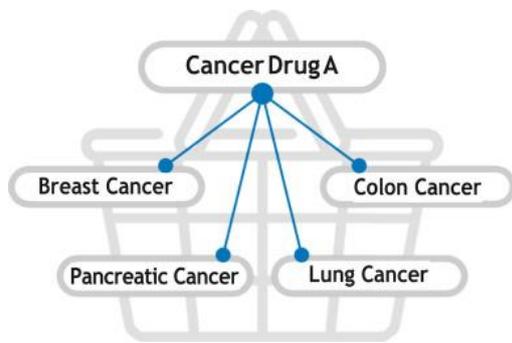


Figura 15 - Exemplo de desenho "basket" ⁽⁹⁷⁾.

Umbrella Trial Design

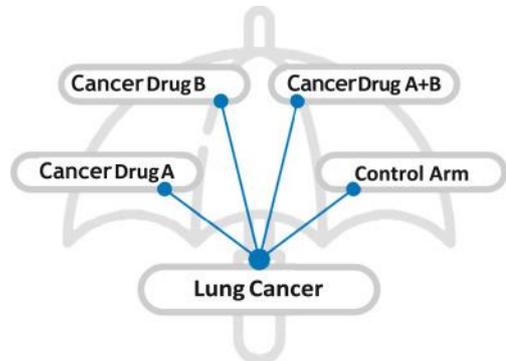


Figura 16 - Exemplo de desenho "umbrella" ⁽⁹⁷⁾.

Platform Trial Design

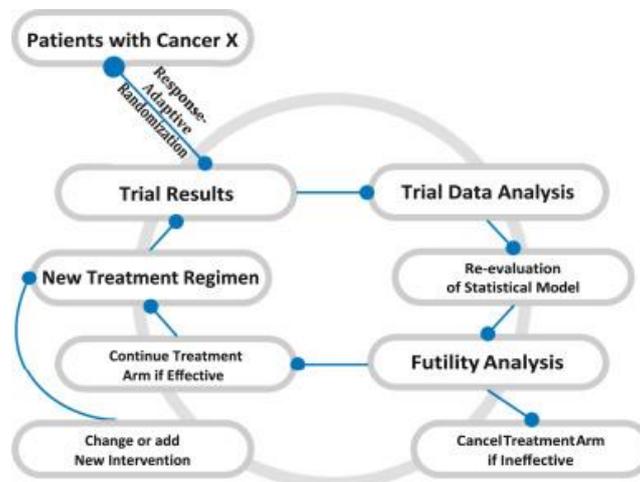


Figura 17 - Exemplo de desenho "platform" ⁽⁹⁷⁾.

As terapias avançadas, os ensaios clínicos com desenhos inovadores e as novas metodologias estatísticas vão, certamente, contribuir para o aparecimento de mais soluções terapêuticas para as doenças raras, nos próximos anos.

Conclusão

A entrada em vigor de legislação específica para os medicamentos órfãos veio, sem dúvida, contribuir para uma melhor qualidade de vida dos doentes portadores de doenças raras que, antes da introdução de incentivos económicos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos, não tinham praticamente opções terapêuticas para as suas condições raras. Nos EUA, entre 1983 e 2014, mais de 350 medicamentos órfãos foram aprovados, sendo que, nos anos 70, existiam no mercado menos de 10 medicamentos para tratar doenças raras. Na Europa, a situação era semelhante: antes da aprovação da legislação apenas estavam no mercado 8 medicamentos com indicações raras. Nos primeiros 15 anos, após a entrada em vigor da legislação, já estavam no mercado mais de 100 medicamentos órfãos.

Com os incentivos económicos e todos os apoios regulamentares (nomeadamente a assistência protocolar), que, entretanto, foram surgindo, o número de pedidos de designação de medicamentos órfãos aumentou consideravelmente, tanto nos EUA como na UE. Consequentemente, apesar de, infelizmente, os números não serem proporcionais, o número de AIMS de medicamentos órfãos também tem vindo a aumentar. Seria interessante perceber o porquê de o aumento de designações de medicamentos órfãos não corresponder a um aumento (na mesma proporção) de AIMS. De acordo com a informação disponibilizada e tornada pública (que é limitada), a grande maioria dos projetos que não chegam à fase de AIM são abandonados na etapa dos ensaios clínicos por falharem na demonstração de eficácia e segurança.

O envolvimento e a contribuição preciosa das organizações de doentes para uma legislação que responda aos problemas atuais é inegável. O COMP foi o primeiro comité a incluir um membro das associações de doentes na sua constituição, o que diz muito da relevância das associações de doentes no meio regulamentar. As organizações de doentes estão cada vez mais a trabalhar em rede, e a estabelecer protocolos e parcerias entre si e com outras instituições, para promover ações e desenvolver atividades que chamem a atenção para as necessidades ainda não atendidas dos doentes portadores de doenças raras.

Ao nível da investigação clínica, a fase mais desafiante, mais demorada e mais dispendiosa do desenvolvimento dos medicamentos, os ensaios clínicos adaptativos e as metodologias da epidemiologia moderna vieram ajudar a ultrapassar algumas dificuldades. Os ensaios clínicos adaptativos exigem, no entanto, uma maior interação entre a indústria/promotor e as agências regulamentares para otimizar o desenho do ensaio e minimizar o risco de insucesso. No caso das doenças raras, é essencial uma colaboração mais estreita entre todas as partes e uma maior proatividade por parte das autoridades, de forma a acelerar o processo de desenvolvimento dos medicamentos órfãos.

Atualmente, um dos tópicos de discussão tem que ver com o preço e o financiamento e comparticipação de medicamentos, no geral, mas também dos medicamentos órfãos, que têm frequentemente preços mais elevados, pelas razões discutidas anteriormente. Sendo certo que os orçamentos são limitados e os custos com a saúde e, em particular, com os medicamentos inovadores, têm vindo a aumentar, torna-se urgente criar modelos de avaliação farmacoeconómica que permitam tomar decisões com base em evidência científica, mas que também tenham em conta as questões

éticas e humanísticas. Estou convicta que os farmacêuticos têm a formação ideal para dar um contributo importante nesta matéria.

Bibliografia

1. Berman JJ. Rare Diseases and Orphan Drugs. Keys to understanding and Treating the Common Diseases. Elsevier; 2014. 3–37 p.
2. Sharma A, Jacob A, Tandon M, Kumar D. Orphan drug: Development trends and strategies. *J Pharm bioallied Sci.* 2010;2(4):290–9.
3. European Commission. Rare Diseases -How Europe is meeting the challenges. Rare Diseases -How Europe is meeting the challenges. 2013.
4. EURORDIS Rare Diseases Europe. #30Million reasons - factsheet [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.eurordis.org/publications/why-we-need-european-action-on-rare-disease/>
5. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Rare Diseases: A Report on Orphan Medicines in the Pipeline. 2021.
6. Doenças Raras - Portugal. O que é uma doença rara? [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://raras.pt/>
7. Hagn D, Schöffski O. Orphan Drugs: A Challenge for the Pharmaceutical Industry in Europe. Health Economics Research Zentrum (HERZ); 2005.
8. Pryde DC, Palmer MJ, editors. Orphan Drugs and Rare Diseases. Vol. 38. Royal Society of Chemistry; 2014.
9. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal* [Internet]. 2015;18(6):906–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.008>
10. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Off J Eur Union.* 2000;L 18:1–5.
11. EURORDIS Rare Diseases Europe. What is a rare disease? [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/>
12. Field MJ, Boat TF. Rare Diseases and Orphan Product: Accelerating Research and Development. *Inst Med Comm Accel Rare Dis Res Orphan Prod Dev.* 2010;
13. Gatta G, Capocaccia R, Trama A, Martinez-Garcia C. Rare Diseases Epidemiology [Internet]. Vol. 686, *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer; 2010. 285–303 p. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-90-481-9485-8>
14. Aymé S. The challenge of medical information on the internet : The experiences of Orphanet dedicated to the rare diseases and orphan drugs Reye syndrome revisited. *Gene Mapp Clin Res.* 2011;11:402.
15. Buphamalai P, Kokotovic T, Nagy V, Menche J. Network analysis reveals rare disease signatures across multiple levels of biological organization. *Nat Commun.* 2021;12(1).
16. Ameziane N, May P, Haitjema A, Van De Vrugt HJ, Van Rossum-Fikkert SE, Ristic D, et al. A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-

- negative mutation in RAD51. *Nat Commun.* 2015;6(May).
17. Fernandez-Marmiesse A, Gouveia S, Couce ML. NGS Technologies as a Turning Point in Rare Disease Research , Diagnosis and Treatment. *Curr Med Chem.* 2017;25(3):404–32.
 18. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal.* 2015;18(6):906–14.
 19. Orphanet. Rare Disease Registries in Europe. 2018;(January). Available from: <https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Registries.pdf>
 20. Orphanet. Orphanet: O portal sobre doenças raras e medicamentos órfãos [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=PT>
 21. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data [Internet]. 2022. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
 22. Hernberg-Stahl E, Reljanovic M. *Orphan Drugs: Understanding the Rare Disease Market and its Dynamics.* Woodhead Publishing Limited; 2013.
 23. Wizemann T, Robinson S, Giffin R. *Breakthrough Business Models. Drug Development for Rare and Neglected Diseases and Individualized Therapies.* 2009.
 24. Mulberg AE, Bucci-Rechtweg C, Giuliano J, Jacoby D, Johnson FK, Liu Q, et al. Regulatory strategies for rare diseases under current global regulatory statutes: A discussion with stakeholders. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–10.
 25. Food and Drug Administration. Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development. *Consum Updat [Internet].* 2012;1–2. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/kefuver-harris-amendments-revolutionized-drug-development>
 26. Botting J. The history of thalidomide. *Drug News Perspect.* 2002;15(9):604–11.
 27. Haffner ME. The History of Orphan Regulation. 2016;100(4).
 28. NORD. Major Milestones: Driving Progress on Behalf of Rare Disease Patients [Internet]. [cited 2022 Jul 16]. Available from: <https://rarediseases.org/wp-content/uploads/2014/12/NORD-TimeLine.pdf>
 29. Swann J. The Story Behind the Orphan Drug Act | FDA. 2018; Available from: <https://www.fda.gov/industry/orphan-products-development-events/story-behind-orphan-drug-act>
 30. Orphan Drug Act. Public Law. 1983;97–414(96 Stat. 2049).
 31. Gites B, Chughtai M, Chang J, Ian Philips M. Benefits of the Orphan Drug Act for Rare Diseases Treatments. *Spring.* 2010;1–3.
 32. Mikami K. Orphans in the Market: The History of Orphan Drug Policy. *Soc Hist Med.* 2019;32(3):609–30.
 33. FDA. About FDA [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 16]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>

34. Food and Drug Administration. PART 316 - ORPHAN DRUGS [Internet]. Code of Federal Regulations. 1992 [cited 2022 Jul 16]. Available from: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/part-316>
35. Srivastava G, Ashley W. Orphan Drugs: Understanding the FDA Approval Process. *Intellect Prop* [Internet]. 2019;1(3):1–21. Available from: <https://repository.upenn.edu/ace/vol1/iss3/7>
36. Miller KL, Fermaglich LJ, Maynard J. Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01901-6>
37. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000. *Off J Eur Communities*. 2000;L 103/5(847):5–8.
38. EMA. Sponsor's guide to an orphan designation [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/sponsors-guide-orphan-designation_en.pdf
39. EMA. Committee for Orphan Medicinal Product (COMP) [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>
40. EMA. Procedural advice for Orphan Medicinal Product Designation: Guidance for sponsors. *Eur Med Agency*. 2021;EMA/420706(September):1–13.
41. European Commission. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another. 2021;ENTR/6283/(September). Available from: http://ec.europa.eu/programmes/erasmus-plus/organisations_el
42. EMA. Orphan Incentives [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>
43. REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004. *Off J Eur Union*. 2004;L 136/1.
44. Guideline on aspects of the application of Article 8(1) and (3) of Regulation (EC) No 141/2000: Assessing similarity of medicinal products versus authorised orphan medicinal products benefiting from market exclusivity and applying derogations from that ma. *Off J Eur Union*. 2008;C 242/12.
45. EMA. Orphan medicines in the EU [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf
46. Orphanet. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe [Internet]. *Orphanet Report Series*. 2021 [cited 2022 Aug 6]. Available from: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
47. NORD. History of Leadership [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://rarediseases.org/about/what-we-do/history-leadership/>
48. Meyers AS. *Orphan Drugs: A Global Crusade*. Abbey S. Meyers.; 2016.
49. NORD. Programs and Services [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from:

- <https://rarediseases.org/about/what-we-do/programs-services/>
50. EURORDIS Rare Diseases Europe. EURORDIS: Our history [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 23]. Available from: <https://www.eurordis.org/our-history/>
 51. EURORDIS Rare Diseases Europe. EURORDIS - Rare disease policy [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 23]. Available from: <https://www.eurordis.org/our-priorities/rare-disease-policy/>
 52. EURORDIS. Recommendations from the rare 2030 foresight study. Rare 2030 Foresight rare Dis policy [Internet]. 2021;(February). Available from: http://download2.eurordis.org/rare2030/Rare2030_recommendations.pdf
 53. Aliança Portuguesa de Associações das Doenças Raras. Apresentação, Missão e Valores [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.aliancadoencasraras.org/missao.html>
 54. Doenças Raras - Portugal. Quem Somos [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: https://raras.pt/quem_somos-2/
 55. Doenças Raras - Portugal. Plano de Atividades 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://raras.pt/wp-content/uploads/2022/01/RD-Portugal-PlanoAtividades2022.pdf>
 56. Fonseca DA, Amaral I, Pinto AC, Cotrim MD. Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. *Drug Discov Today* [Internet]. 2019;24(3):867–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.005>
 57. Logviss K, Krievins D, Purvina S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One*. 2018;13(4):1–14.
 58. Day E-EI. Level of evidence from Orphan Designation to EU Marketing Authorisation. 2015;
 59. Jandhyala R. The effect of adding real-world evidence to regulatory submissions on the breadth of population indicated for rare disease medicine treatment by the European Medicines Agency. *J Pharm Policy Pract* [Internet]. 2022;15(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40545-022-00433-z>
 60. Katz R. Biomarkers and Surrogate Markers: An FDA Perspective. *NeuroRx*. 2004;1(2):189–95.
 61. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(5):491–4.
 62. Woodcock J, Woosley R. The FDA critical path initiative and its influence on new drug development. *Annu Rev Med*. 2008;59:1–12.
 63. Mahajan R, Gupta K. Adaptive design clinical trials: Methodology, challenges and prospect. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(4):201–7.
 64. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson L V., et al. Adaptive designs in clinical trials: Why use them, and how to run and report them. *BMC Med*. 2018;16(1):1–15.
 65. Cerqueira FP, Jesus AMC, Cotrim MD. Adaptive Design: A Review of the Technical, Statistical, and Regulatory Aspects of Implementation in a Clinical Trial. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1177/2168479019831240>
 66. EMEA. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials

- Planned With an Adaptive Design. EMEA Doc Ref CHMP/EWP/2459/02. 2007;(October).
67. Food and Drug Administration. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2019;(November). Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>
 68. Collignon O, Koenig F, Koch A, Hemmings RJ, Pétavy F, Saint-Raymond A, et al. Adaptive designs in clinical trials: From scientific advice to marketing authorisation to the European Medicine Agency. *Trials*. 2018;19(1):1–14.
 69. Gupta S. Use of Bayesian statistics in drug development: Advantages and challenges. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012;2(1):3.
 70. Lewis RJ, Wears RL. An introduction to the Bayesian analysis of clinical trials. *Ann Emerg Med*. 1993;22(8):1328–36.
 71. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. 2014;(May):1–33. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM358301.pdf>
 72. Food and Drug Administration. Best Practices for Communication between IND Sponsors and FDA During Drug Development. 2017;110(December):1689–99. Available from: <https://www.policymed.com/2016/03/fda-draft-guidance-best-practices-for-communication-between-ind-sponsors-and-fda-during-drug-development.html><https://www.policymed.com/2016/03/fda-draft-guidance-best-practices-for-communication-between-ind-sponsors-a>
 73. European Medicines Agency. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances , pursuant to article 14 (8) of Regulation (EC) No 726/2004. Regul No. 2005;EMEA/35798(December):1–7.
 74. Comissão Europeia. Regulamento CE 507/2006. *Off J Eur Union*. 2006;6–9.
 75. European Medicines Agency. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC. 2016;(December):1–10. Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/...guideline/.../WC500004908.pdf
 76. EMA. Accelerated Assessment [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
 77. European Medicines Agency. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority Medicines (PRIME). 2018;(May).
 78. EMA. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme. 2016;(May). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/03/WC500202630.pdf
 79. EMA. PRIME: Analysis of the first 5 years ' experience. 2021; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf

80. EMA. Compassionate Use [Internet]. [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
81. INFARMED. Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR) [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 6]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial
82. Klopfenstein M, Van Campen LE, Garnett T. Expanded Access Programs: Ethical and Practical Considerations for Biopharmaceutical Sponsors. *Ther Innov Regul Sci*. 2015;49(3):352–8.
83. FDA. Expanded Access [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>
84. FDA. Expanded access to investigational drugs for Treatment Use. 2017;(October).
85. EUnetHTA. Vision, Mission, and Values [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 7]. Available from: <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/mission-vision-and-values/>
86. EUCERD. Recommendation to the European Commission and Member States on improving informed decisions based on the clinical added value of orphan medicinal products information flow. 2012;(September). Available from: <https://www.eurordis.org/wp-content/uploads/archive/cavomp.pdf>
87. Wellman-Labadie O, Zhou Y. The US Orphan Drug Act: Rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy (New York)* [Internet]. 2010;95(2–3):216–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2009.12.001>
88. INFARMED. Monitorização do Consumo de Medicamentos: Meio Hospitalar (Maio 2022). 2022;
89. Song P, Gao J, Inagaki Y, Kokudo N, Tang W. Rare diseases, orphan drugs, and their regulation in Asia: Current status and future perspectives. *Intractable Rare Dis Res*. 2012;1(1):3–9.
90. Sardella M, Belcher G. Pharmacovigilance of medicines for rare and ultrarare diseases. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(11):631–8.
91. Harari S, Humbert M. Ultra-rare disease: an European perspective. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2020;29:1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0195-2020>
92. Farkas AM, Mariz S, Stoyanova-Beninska V, Celis P, Vamvakas S, Larsson K, et al. Advanced therapy medicinal products for rare diseases: State of play of incentives supporting development in Europe. *Front Med*. 2017;4(May):1–6.
93. Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. *Mol Ther - Methods Clin Dev* [Internet]. 2021;23(December):606–18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.11.003>
94. Bogin V. Master protocols: New directions in drug discovery. *Contemp Clin Trials Commun* [Internet]. 2020;18(March). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2020.100568>

