

**COLÉGIO DA ESPECIALIDADE EM ASSUNTOS  
REGULAMENTARES**

**ORDEM DOS FARMACÊUTICOS**



**REGULAMENTO EUROPEU RELATIVO AOS  
MEDICAMENTOS ÓRFÃOS: 10 ANOS DE EXPERIÊNCIA  
E PERSPECTIVAS FUTURAS**

**Alexandra Sofia Paulo Gonçalves**

Carteira Profissional: 13970

**Título de Especialista em Assuntos Regulamentares**

**2011**

## **REGULAMENTO EUROPEU RELATIVO AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS: 10 ANOS DE EXPERIÊNCIA E PERSPECTIVAS FUTURAS**

**Alexandra Gonçalves**

Colégio da Especialidade em Assuntos Regulamentares  
Ordem dos Farmacêuticos

28 de Setembro de 2011

---

**Resumo:** Um novo quadro legislativo, estabelecendo medidas de saúde pública em relação aos medicamentos órfãos, entrou em vigor na União Europeia em Abril de 2000. Esta legislação foi criada com o objectivo de promover e estimular a investigação e desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças raras, através de incentivos aos promotores. Dez anos desde a sua implementação, mais de 800 medicamentos receberam designação de medicamento órfão e 63 autorização de introdução no mercado a nível da Europa.

Apesar do sucesso da legislação relativa aos medicamentos órfãos, há uma necessidade óbvia de mais medicamentos para as necessidades médicas não satisfeitas. As instituições europeias deverão, assim, continuar a disponibilizar verbas para a concessão de incentivos e para a promoção de mais investigação clínica.

O objectivo deste trabalho consiste em analisar o impacto do Regulamento dos medicamentos órfãos e fazer um balanço dos 10 anos desde a sua implementação. Pretende-se, ainda, reflectir sobre os desafios e as oportunidades ao desenvolvimento de novos medicamentos órfãos e à sua regulação para a próxima década.

Palavras-chave: doenças raras, incentivos, legislação Europeia, medicamentos órfãos

**Summary:** A new legislative framework introducing public health measures on orphan medicinal products came into force in the European Union in April 2000. The aim of this legislation is to stimulate research and development of new medicinal products for rare diseases by providing incentives to the sponsors. Ten years after its implementation, more than 800 products have been designated and 63 have received marketing authorisations in Europe.

Despite the success of the orphan legislation, there is an obvious need for more drugs for unmet medical needs. Therefore, the European institutions should continue to provide funds for granting incentives and promoting more clinical research.

The aim of this paper is to review the impact of the Regulation on orphan medicinal products and to assess the 10 years since its implementation. This paper also reflects on the challenges and opportunities regarding the development of new orphan drugs and its regulation for the next decade.

Keywords: rare diseases, incentives, European legislation, orphan medicinal products

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	3
2. MÉTODOS.....	4
3. LEGISLAÇÃO EUROPEIA DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS .....	4
4. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR PARA OS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NA EUROPA .....	5
4.1- A EMA e os respectivos Comités de Avaliação.....	5
4.2- Obtenção de Designação de Medicamento Órfão .....	6
4.3- Reavaliação da Designação e/ou Retirada de Registo.....	11
4.4- Autorização de Introdução no Mercado .....	12
5. MEDIDAS DE INCENTIVO AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NA EUROPA .....	15
5.1- Redução de taxas .....	16
5.2- Assistência Protocolar .....	16
5.3- Aprovação via centralizada e exclusividade de mercado .....	16
5.4- Incentivos nacionais .....	17
5.5- Programas de financiamento comunitário.....	18
6. COMPARAÇÃO ENTRE A LEGISLAÇÃO EUROPEIA E A LEGISLAÇÃO DOS EUA.....	18
7. DEZ ANOS DE EXPERIÊNCIA E METAS ATINGIDAS NA EUROPA .....	20
7.1- Designação de medicamentos órfãos .....	20
7.2.- Autorização de introdução no mercado de medicamentos órfãos .....	23
7.3- Impacto dos Incentivos.....	25
7.4- Investimento Global por parte da Indústria Farmacêutica .....	27
7.5- Impacto em termos de Saúde Pública.....	27
8. ACÇÃO EUROPEIA EM MATÉRIA DE DOENÇAS RARAS.....	28
8.1- Actividades desenvolvidas pela Agência Europeia.....	28
8.2- Comunicação da Comissão sobre Doenças Raras: desafios para a Europa.....	28
8.3- Recomendação do Conselho relativa a uma acção europeia em matéria de doenças raras .....	29
8.4- Projecto Europeu de desenvolvimento de Planos Nacionais em matéria de Doenças Raras (EUROPLAN) .....	29
8.5- Planos ou Estratégias Nacionais sobre Doenças Raras adoptadas pelos Estados-Membros.....	29
8.6- Comité de Peritos em Doenças Raras na União Europeia.....	30
9. DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA O FUTURO .....	31
10. CONCLUSÕES.....	32
11. BIBLIOGRAFIA.....	34

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças raras são patologias que colocam a vida em perigo ou seja, são cronicamente debilitantes, e afectam até 5 pessoas em 10 000 na União Europeia (UE). Embora esta taxa de prevalência pareça baixa, as doenças raras têm um enorme impacto do ponto de vista ético e social. Com base no conhecimento científico actual, existem entre 5.000 a 8.000 doenças raras distintas que afectam até 6% das pessoas em toda a UE e que se podem manifestar em qualquer altura das suas vidas.<sup>1</sup> Como afectam apenas um número restrito de doentes, o investimento necessário à investigação de medicamentos específicos para tratar estas doenças acaba por ser desproporcionado em relação aos benefícios esperados e, por isso, pouco atractivo do ponto de vista económico.<sup>2</sup>

Assim, para promover a investigação e desenvolvimento (I&D) de novos medicamentos, a UE adoptou em 2000 o Regulamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos – Regulamento (CE) nº 141/2000, de 16 Dezembro 1999. Este Regulamento define medicamento órfão como (a) *aquele que se destina a patologias que ponham a vida em perigo ou são cronicamente debilitantes*, (b) *que não afectam mais de 5/10.000 pessoas e para os quais é pouco provável que, sem incentivos, a comercialização desse medicamento possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário*, ou (c) *não existe qualquer método satisfatório de tratamento ou, caso exista, que o medicamento em questão ofereça um ‘benefício significativo’ àqueles que sofram dessa patologia.*”<sup>3</sup>

Este Regulamento veio introduzir alguns incentivos directos à I&D, em particular a concessão de 10 anos de exclusividade de mercado após autorização de introdução no mercado (AIM), contribuindo de forma significativa para o aumento das actividades de investigação no domínio das doenças raras.

Dez anos após a entrada em vigor do Regulamento, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) recebeu mais de 1.200 pedidos relativos a medicamentos órfãos. Destes, 829 obtiveram designação de medicamento órfão representando uma taxa de sucesso de 67%. Um total de 63 medicamentos designados órfãos obteve, ainda, autorização de introdução no mercado, possibilitando o tratamento de cerca de 53 doenças raras<sup>4,5</sup>. Para os próximos anos estima-se que uma média de 10 a 12 novos medicamentos ditos órfãos possa obter AIM, ascendendo a cerca de 100 medicamentos com autorização europeia até 2012.<sup>6</sup>

Acresce-se a esta análise o contributo dado pela adopção do Regulamento dos medicamentos pediátricos (Regulamento (CE) nº 1901/2006, na sua versão alterada em 20 Dezembro 2006) e do Regulamento relativo às terapias avançadas (Regulamento (CE) nº 1394/2007 de 13 Novembro 2007), os quais vieram trazer um estímulo adicional ao desenvolvimento de novos medicamentos, incluindo aqueles com indicação para as doenças raras.<sup>2</sup> A Comissão Europeia tem, ainda, apoiado continuamente programas de investigação no âmbito das doenças raras através dos seus programas-quadro.<sup>4</sup>

Em termos de acesso é de assinalar que, regra geral, na Europa, nem todos os medicamentos órfãos ficam imediatamente disponíveis em todos os países. Enquanto que a designação de medicamento órfão, o aconselhamento científico na forma de assistência protocolar e as autorizações de introdução no mercado são processos centralizados, a avaliação do valor terapêutico, a política de preços e de comparticipações para estes produtos inovadores continua a ser da responsabilidade dos Estados-Membros. Apesar

dos orçamentos nacionais para os medicamentos órfãos serem limitados, parece estar a haver um investimento nesta área.<sup>6</sup>

O objectivo deste trabalho consiste em reflectir sobre os resultados e experiência ganha nos últimos dez anos com a aplicação do Regulamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos. Pretende-se, ainda, identificar os desafios e as oportunidades ao desenvolvimento de novos medicamentos para o grande número de doenças raras ainda sem tratamento efectivo e à sua regulação para a próxima década.

## 2. MÉTODOS

A pesquisa foi feita com base nos seguintes critérios:

- Pesquisa em livros científicos, para uma primeira abordagem do tema;
- Pesquisa electrónica com recurso a bases de dados: *Medline*, *Cochrane Library*. Selecção de estudos originais de investigação e de revisão;
- Consulta de publicações do Comité dos Medicamentos Órfãos e do Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência Europeia;
- Consulta de legislação no site da Comissão Europeia, do Parlamento e do Conselho Europeu, e da Autoridade Competente Nacional.

## 3. LEGISLAÇÃO EUROPEIA DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

Em 20 de Dezembro de 1995, o Conselho de Ministros adoptou uma Resolução (Resolução 95/C350/03) na qual convida a Comissão Europeia (CE) “*a estudar a situação dos medicamentos órfãos na Europa, e, se necessário, a fazer as propostas adequadas para melhorar a disponibilidade dos medicamentos destinados, nomeadamente, às pessoas atingidas por doenças raras.*”

Neste sentido, a CE procedeu a uma consulta alargada sobre este tema e em Julho 1998 apresentou uma proposta de Regulamento ao Parlamento Europeu e ao Conselho para respectiva adopção pelo procedimento de co-decisão, previsto no artigo 251 ° do Tratado que institui a Comunidade Europeia.

O Regulamento (CE) nº 141/2000 sobre medicamentos órfãos é adoptado um ano e meio depois, em 16 de Dezembro de 1999, e entra em vigor após a adopção do Regulamento (CE) nº 847/2000, de 27 Abril de 2000, que estabelece as disposições de aplicação dos critérios de designação de medicamento órfão e define os conceitos de «medicamento similar» e de «superioridade clínica».<sup>3,7</sup>

Por via deste novo quadro legislativo é criado um novo Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP) no seio da Agência Europeia do Medicamento (EMA) e são introduzidos uma série de incentivos, que visam apoiar os promotores no desenvolvimento de novos medicamentos para as doenças raras.<sup>3,6</sup>

## **4. ENQUADRAMENTO REGULAMENTAR PARA OS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NA EUROPA**

Em termos regulamentares, para que um dado medicamento órfão possa entrar no mercado é necessário que sejam ultrapassadas duas etapas essenciais:

- Etapa 1 - Designação de Medicamento Órfão: um medicamento que recebe a designação de medicamento órfão poderá usufruir dos incentivos disponíveis de apoio ao promotor no desenvolvimento desse medicamento;
- Etapa 2 - Autorização de Introdução no Mercado: corresponde à aprovação para comercialização de um medicamento com designação de medicamento órfão, ao qual é concedido um período de exclusividade de mercado.<sup>8</sup>

De seguida apresenta-se o enquadramento regulamentar subjacente a cada uma das etapas e o papel da Agência Europeia, e respectivos comités, nos procedimentos de designação e autorização de medicamentos órfãos.

### **4.1- A EMA e os respectivos Comitês de Avaliação**

Os dois intervenientes principais nos procedimentos de designação e autorização dos medicamentos órfãos na Europa são o Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP) e o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

#### Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP)

O COMP é o comité responsável da EMA por analisar os pedidos de designação de medicamento órfão, sendo que é a CE que aprova ou rejeita o respectivo pedido com base no parecer do COMP.

O COMP é composto por:

- um presidente e um vice-presidente;
- um representante por Estado Membro (27 Estados Membros);
- três membros representantes de associações de doentes (nomeados pela CE);
- três membros recomendados pela EMA (nomeados pela CE);
- um membro não votante por Estado-Membro EEE não comunitário (Suíça, Liechtenstein, Noruega e Islândia).

Os representantes dos Estados Membros são nomeados pelo respectivo país, enquanto que o presidente e o vice-presidente são eleitos pelos membros do COMP, por maioria absoluta, tendo por base o currículo dos candidatos. Os membros do comité são nomeados por um período renovável de três anos.<sup>3</sup>

É, ainda, da sua responsabilidade aconselhar a Comissão na elaboração e desenvolvimento de políticas europeias para os medicamentos órfãos, apoiar nas discussões internacionais e nos contactos com grupos de apoio aos doentes e contribuir para a elaboração de normas orientadoras.

Além dos peritos do COMP, que cobrem uma vasta área do conhecimento médico e farmacêutico, o comité tem o apoio de uma rede de peritos da EMA com cerca de 3.000 a 4.000 especialistas. Além deste suporte científico, a Agência presta, ainda, um apoio

administrativo, técnico e legal ao comité. O COMP trabalha, assim, em estreita colaboração com os departamentos científico e administrativo da EMA, os quais preparam os resumos dos relatórios de avaliação com o coordenador do COMP.

Também os grupos de trabalho criados pela EMA prestam apoio ao COMP ou podem dedicar-se a aspectos específicos relacionados com a designação dos medicamentos órfãos. É o caso do grupo de trabalho ‘Biotecnologia’ (BWP-*Biotech Working Party*) e do grupo de trabalho ‘Aconselhamento Científico’ (SAWP- *Scientific Advice Working Party*). Outros grupos podem, também, desempenhar um papel chave nas discussões relativas a questões que envolvam os medicamentos órfãos. É o caso do grupo das ‘Partes Interessadas’ (WGIP-*Working Group of Interested Parties*), o qual é constituído por membros do COMP, da EMA e por entidades relevantes como as Associações de Doentes, a Indústria e o meio académico. Além deste existe, ainda, o grupo de trabalho ‘Doentes e Consumidores’ (PCWP- *Patients’ and Consumers’ Organisation Working Party*). Para questões muito específicas, como por exemplo a elaboração de normas orientadoras, podem, ainda, ser criados grupos de trabalho pontuais ou grupos *ad hoc*.<sup>9</sup>

#### Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP)

O CHMP é o comité responsável por analisar os pedidos de AIM de todos os medicamentos de uso humano submetidos à EMA, incluindo os medicamentos órfãos. A decisão final é, contudo, da responsabilidade da CE, a qual aprova ou rejeita o respectivo pedido com base no parecer do CHMP.

O CHMP é composto por:

- um presidente, eleito pelos membros do CHMP;
- um representante e um suplente por Estado-Membro (27 Estados Membros);
- um representante e um suplente por Estado-Membro EEE não comunitário (Suíça, Liechtenstein, Noruega e Islândia);
- até 5 membros cooptados (peritos recrutados para ganhar conhecimento adicional numa dada área científica).

Também, neste caso, os membros do comité são nomeados por um período renovável de três anos.<sup>8,9</sup>

#### **4.2- Obtenção de Designação de Medicamento Órfão**

Qualquer entidade individual ou empresa farmacêutica, o chamado promotor, poderá requerer a designação de medicamento órfão em qualquer momento anterior ao pedido de AIM e muitos fazem-no na fase inicial do desenvolvimento do medicamento. Este é um procedimento administrativo isento de pagamento de taxa. Dentro do prazo de 90 dias, a contar da recepção de um pedido válido, o COMP deverá chegar a acordo sobre se a designação órfã deverá ou não ser concedida, sendo que é a CE que irá tomar a decisão final com base no parecer emitido por este comité.

No caso de o resultado da avaliação não ser positivo, os promotores têm a possibilidade de re-submeter o mesmo pedido, num momento em que possuam mais dados para comprovar “*que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram de determinada patologia rara*”.<sup>6,8</sup>

A informação que se segue refere-se aos aspectos regulamentares do procedimento de designação de um medicamento órfão:

### Submissão

Numa primeira fase, os promotores são convidados a notificar a Agência da sua intenção em submeter um requerimento para designação de medicamento órfão, o que deve acontecer tão cedo quanto possível mas pelo menos dois meses antes da data prevista para a sua apresentação.<sup>10</sup>

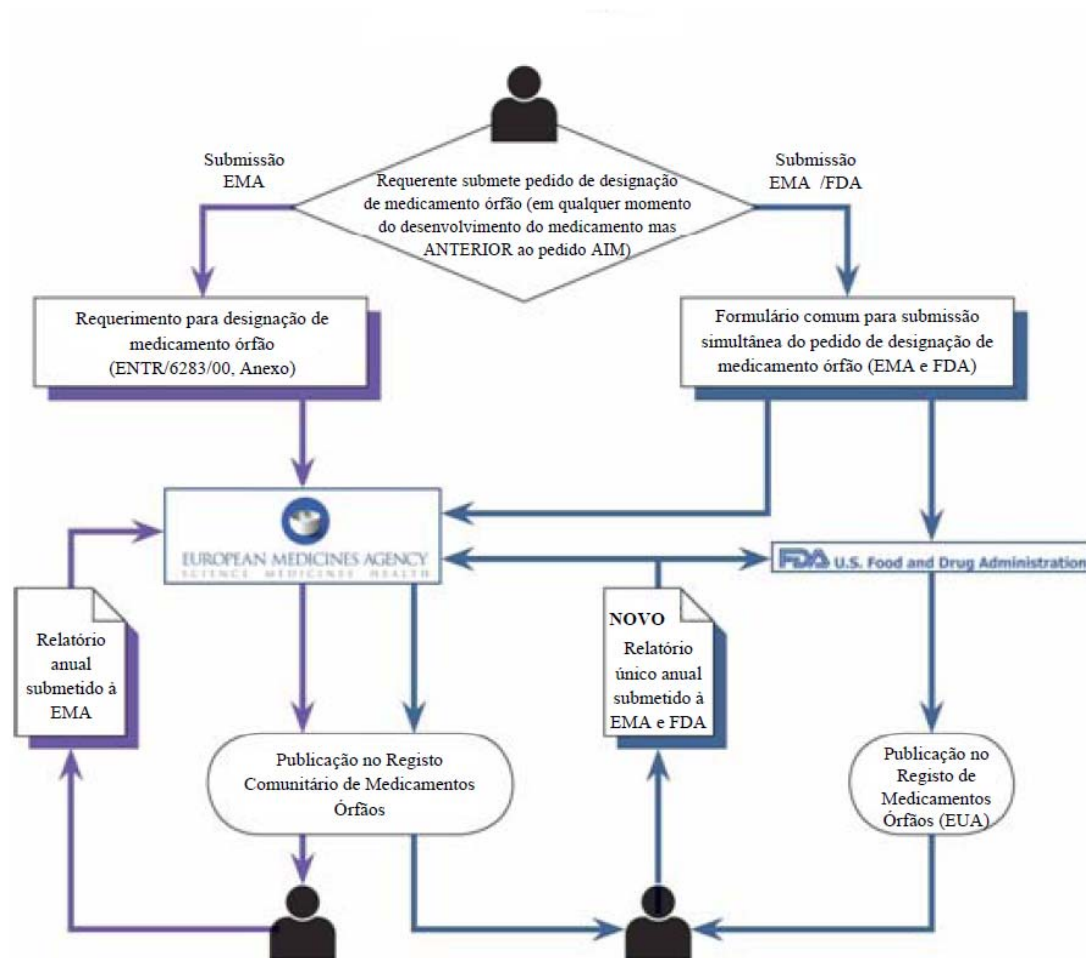
Entretanto, decorre a nomeação de dois coordenadores (um membro do COMP e uma pessoa designada da EMA). Neste intervalo de tempo, os promotores poderão, também, solicitar o agendamento de uma reunião com a Agência, para os ajudar a submeter o pedido de acordo com as orientações da CE – “*Guideline on 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 3)”.<sup>11</sup>

O dossier de pedido para designação de medicamento órfão deve incluir:

- Nome ou razão social e endereço permanente do promotor;
- Princípios activos do medicamento;
- Indicação terapêutica proposta;
- Comprovação de que os critérios estabelecidos para designação de um medicamento órfão se encontram preenchidos;
- Descrição do estado de desenvolvimento, incluindo as indicações previsíveis.<sup>3,11</sup>

Desde Novembro 2007, os promotores podem utilizar um formulário comum para submissão simultânea do pedido de designação de medicamento órfão às agências Europeia (EMA) e Americana (FDA). De ressaltar que os requisitos regionais, exigidos por cada um das agências, são apresentados em secções específicas do formulário. Após submissão do pedido, o processo decorre separadamente de acordo com o procedimento estabelecido para cada uma das regiões.<sup>11,12</sup>





Esquema 1: Procedimento de submissão simultânea do pedido de designação de medicamento órfão às agências Europeia (EMA) e Americana (FDA)<sup>1212</sup> (Adaptado)

### Validação

A Agência é responsável por validar o pedido. No caso de estar incompleto, é solicitado ao requerente que forneça a respectiva informação em falta. Nesta fase, poderá ser organizada uma teleconferência de forma a permitir que os requerentes possam esclarecer as questões que surgiram durante a fase de validação.<sup>11</sup>

### Avaliação

Uma vez terminada a fase de validação, da qual resulta um pedido válido, inicia-se a fase de avaliação pelo COMP, que decorre até 90 dias. O coordenador da EMA, em articulação com o coordenador do COMP, é responsável por elaborar uma proposta de 'relatório sumário' do pedido. Na fase de comentários poderão, ainda, ser envolvidos peritos adicionais de outros grupos.

No período anterior à sessão plenária (< dia 60), uma primeira versão do relatório de avaliação é posta a circular por todos os membros do COMP. O comité pode levantar questões sobre o pedido, às quais o requerente deverá dar resposta antes do dia 90, sem paragens de relógio. O requerente é convidado a apresentar uma explicação oral sobre as

questões que lhe foram remetidas e poderá receber aconselhamento dos peritos. Nesta fase, o COMP poderá, também, nomear peritos para comentar sobre as respostas do promotor à lista de questões que lhe foi apresentada.<sup>6,11</sup>

#### Critérios para a designação de um medicamento órfão

Os critérios de designação são especificados no Artigo 3 (1) do Regulamento (CE) nº 141/2000 e podem dividir-se em três tipos:

1. O primeiro critério é baseado na ‘raridade’ da condição clínica ou seja, devem afectar até 5 pessoas em 10.000 na UE. Alternativamente, o promotor pode justificar o pedido para patologias mais frequentes se puder comprovar que o medicamento não atingirá o retorno necessário ao seu desenvolvimento e investigação.

Para ajudar os promotores a preparar o seu pedido no que se refere à comunicação dos dados de prevalência, a Comissão Europeia finalizou em 2002 um documento sobre os pontos a considerar no cálculo e na comunicação da prevalência de uma condição rara, a que se refere o pedido de designação de medicamento órfão – “*Points to Consider Document on the Calculation and Reporting of the Prevalence of a Condition for Orphan Designation (COMP/436/01)*”.

2. O segundo critério baseia-se na natureza da condição clínica, em relação à qual o promotor deve fornecer evidências científicas ou referências médicas que comprovem ser uma doença cronicamente debilitante, rara e que coloca a vida em risco.
3. Por último, os promotores deverão demonstrar que não existe qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento de tal patologia ou, caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia. Neste contexto, a legislação define benefício significativo como “*uma vantagem clinicamente relevante, ou uma contribuição importante para os cuidados do doente*”. Os pressupostos de benefício significativo podem ser baseados, de uma forma geral, em expectativas de um melhor perfil de segurança, de propriedades farmacocinéticas mais favoráveis e clinicamente pertinentes ou de um melhor efeito clínico, justificados pelo promotor através do fornecimento de provas /dados da literatura ou de resultados preliminares pré-clínicos e/ou clínicos.<sup>3,11</sup>

Eis alguns exemplos de pressupostos de benefício significativo:

- **Expectativas de um melhor perfil de segurança clinicamente pertinente:** embora aceite como um pressuposto de benefício clínico, existem dúvidas quanto à sua validade uma vez que, na maioria dos casos, no momento do pedido para designação de medicamento órfão o medicamento não tem uma utilização alargada e, por isso, o seu perfil de segurança é, ainda, largamente desconhecido;
- **Nova via de administração que permita melhorar os cuidados do doente:** exemplo, pela diminuição do número de tomas /dia com o mesmo resultado clínico;
- **Limitação da disponibilidade ou quantidade insuficiente do medicamento autorizado no mercado:** embora de carácter excepcional, é também considerado um pressuposto de benefício significativo pois a restrição da utilização do medicamento autorizado poderá ter consequências para o doente.

Segundo dados da bibliografia, mais de 60% dos pareceres positivos adoptados até hoje, para a designação de medicamentos órfãos, foram baseados em pressupostos de benefício significativo.<sup>6</sup>

#### Emissão de Parecer

Antes do dia 90, o COMP deverá adoptar um parecer sobre o pedido de designação de medicamento órfão, o que acontece geralmente durante a reunião do comité e, raramente, por procedimento escrito. Se o comité não chegar a acordo, o parecer será adoptado por maioria, correspondendo a pelo menos dois terços dos membros do COMP. No final, o parecer, juntamente com um relatório sumário de avaliação do pedido, serão enviados pela Agência à Comissão e ao requerente.

No caso de parecer negativo, o requerente poderá recorrer desde que submeta a fundamentação do recurso à Agência no prazo de 90 dias a contar da recepção do respectivo parecer.<sup>11</sup>

#### Decisão e publicação no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos

A decisão final sobre a designação de um medicamento órfão é tomada pela CE, dispondo de um prazo legal de 30 dias para o fazer.

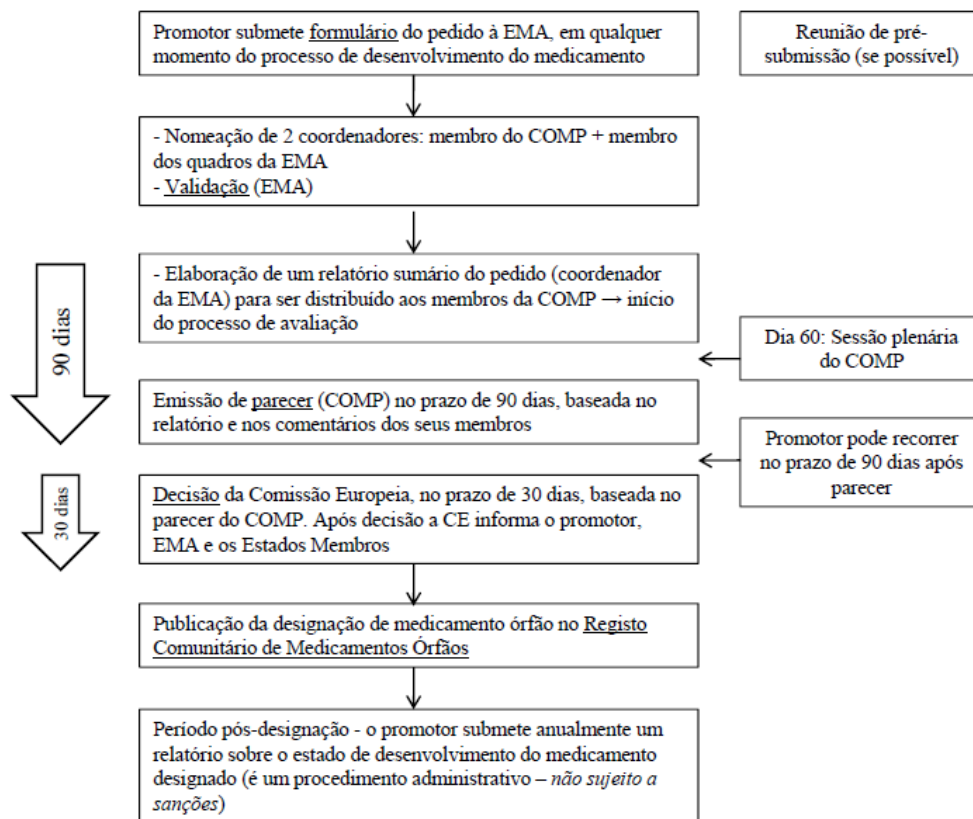
Após decisão favorável da CE, a designação de medicamento órfão é publicada no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, na página electrónica da CE. A EMA disponibiliza, também, um resumo público do parecer do COMP, o qual contém uma breve descrição da patologia, do medicamento e do seu mecanismo de acção, bem como da prevalência da doença. Contém, ainda, informação sobre o estado de desenvolvimento do medicamento no momento do pedido. Antes da sua publicação, este resumo é enviado aos representantes de Associações de Doentes e ao respectivo requerente para comentários, quer do ponto de vista de conteúdo, quer do ponto de vista da sua legibilidade.<sup>6,11</sup>

#### Informação sobre o estado de desenvolvimento do medicamento designado órfão

Após publicação da designação de medicamento órfão no Registo Comunitário, o promotor irá apresentar anualmente à Agência um relatório sobre o estado de desenvolvimento do respectivo medicamento.

Este relatório inclui uma revisão e ponto de situação dos ensaios clínicos em curso, uma descrição dos planos de investigação para o desenvolvimento do medicamento, antecipação de eventuais problemas e identificação de dificuldades no processo e inclui, também, informação sobre eventuais alterações que possam afectar a designação do medicamento como órfão.<sup>8</sup>

Desde 28 Fevereiro 2010 que é possível aos requerentes submeter um relatório único anual à EMA e à FDA, embora as avaliações, por cada Agência, continuem a ser feitas individualmente. Este procedimento, embora voluntário, irá beneficiar os promotores ao permitir a submissão de um único documento que preencha os requisitos de ambas as agências. Esta iniciativa irá, também, beneficiar os reguladores permitindo a partilha de informação sobre o processo de desenvolvimento destes medicamentos.<sup>13</sup>



Esquema 2: Procedimento de Designação de um Medicamento Órfão<sup>8</sup> (Adaptado)

### 4.3- Reavaliação da Designação e/ou Retirada de Registo

O Regulamento prevê a possibilidade de retirar um medicamento órfão do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, desde que se comprove, antes da concessão de AIM, que os critérios nos quais se baseou a decisão original deixaram de estar preenchidos.

#### Justificação da continuação do preenchimento dos critérios pelo requerente

Quando um promotor apresenta um pedido de AIM para um medicamento órfão deve incluir informação de que o medicamento em causa obteve designação de órfão. O promotor deve, ainda, apresentar à EMA um relatório com os critérios que levaram à respectiva designação e informações actualizadas sobre o preenchimento actual desses critérios:

- 1) A indicação terapêutica proposta insere-se no âmbito da designação de indicação órfã atribuída ao medicamento;
- 2) A patologia continua a ser considerada cronicamente debilitante e que coloca a vida em risco;
- 3) A prevalência da doença não é superior a 5 pessoas em 10.000 na UE, no momento da revisão dos critérios de designação;

- 4) Se a designação do medicamento assentou na demonstração de benefício significativo, mantém-se o pressuposto de que o medicamento pode beneficiar aqueles que sofram de uma doença rara.

A avaliação das informações será realizada pelo COMP, paralelamente à avaliação do pedido de AIM pelo CHMP. Em caso de dúvida razoável de que os critérios de designação continuam a ser preenchidos, o promotor pode ser convidado a apresentar uma justificação suplementar, quer oralmente, quer por escrito.

#### Retirada do registo

A responsabilidade pela avaliação dos critérios de designação órfã cabe unicamente ao COMP, o qual é responsável por dar um parecer científico sobre a designação inicial. Dado que a designação inicial conduz à inclusão do medicamento no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, a retirada do registo, excepto se for a pedido do promotor, deve seguir o mesmo procedimento.

Assim, caso a Comissão decida, no seguimento do parecer do COMP, que os critérios nos quais se baseou a decisão original deixaram de estar preenchidos, o medicamento será retirado do registo comunitário.<sup>3</sup>

#### **4.4- Autorização de Introdução no Mercado**

O procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado é o mesmo para todos os medicamentos de uso humano, órfãos e não órfãos, e baseia-se na avaliação do CHMP sobre a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. As únicas diferenças para os medicamentos órfãos são as seguintes:

- Envolvimento do COMP, o qual revê os pressupostos de ‘benefício significativo’ apresentados pelo requerente. Este passo tem lugar quando o CHMP prepara o seu parecer;
- Existência de directrizes específicas, como a “*Guideline for clinical trials in small populations*”, que são usadas como base para avaliar a evidência clínica apresentada.

Um medicamento não pode receber simultaneamente autorização para uma indicação órfã e para uma indicação não-órfã. Em caso de conflito, a indicação órfã terá de ser retirada ou o requerente terá de submeter um novo pedido para o mesmo medicamento, mas com um nome diferente.

De seguida, apresentam-se os aspectos regulamentares do procedimento de autorização de um medicamento órfão:

#### Pré-submissão do pedido de AIM

O promotor (também designado ‘requerente’) envia uma carta de intenções ao CHMP juntamente com o pagamento da respectiva taxa para avaliação. Posteriormente, o CHMP analisa a validade do pedido:

- Faz uma análise da informação submetida e dos documentos apresentados;
- Pode solicitar que o medicamento seja testado;

- Pode solicitar que o requerente complete as informações que acompanham o pedido dentro de um determinado prazo.

Entretanto, decorre a nomeação do relator e do co-relator para avaliar o pedido de AIM. Cada relator tem uma equipa disponível, a qual é composta por assessores das autoridades nacionais que podem nomear peritos, se necessário. Dentro da EMA é designado o gestor de produto e respectiva equipa, que irão preparar os documentos do CHMP e estabelecer os contactos entre o requerente e o comité.

#### Avaliação primária

No dia 80 do processo, contado a partir do dia da submissão de um pedido válido, os relatores elaboram individualmente um relatório de avaliação, no qual é apresentada uma visão detalhada dos dados de qualidade e dos dados não clínicos e clínicos do medicamento, bem como uma proposta de questões a remeter ao requerente (se aplicável). Os relatórios são revistos pelo gestor de produto da EMA para garantir que são consistentes e que apresentam um suficiente nível de detalhe. Posteriormente, são enviados aos membros do CHMP para comentários e ao requerente para conhecimento.

No dia 120, o CHMP acorda sobre a lista de questões e envia-a ao requerente.

#### Avaliação secundária

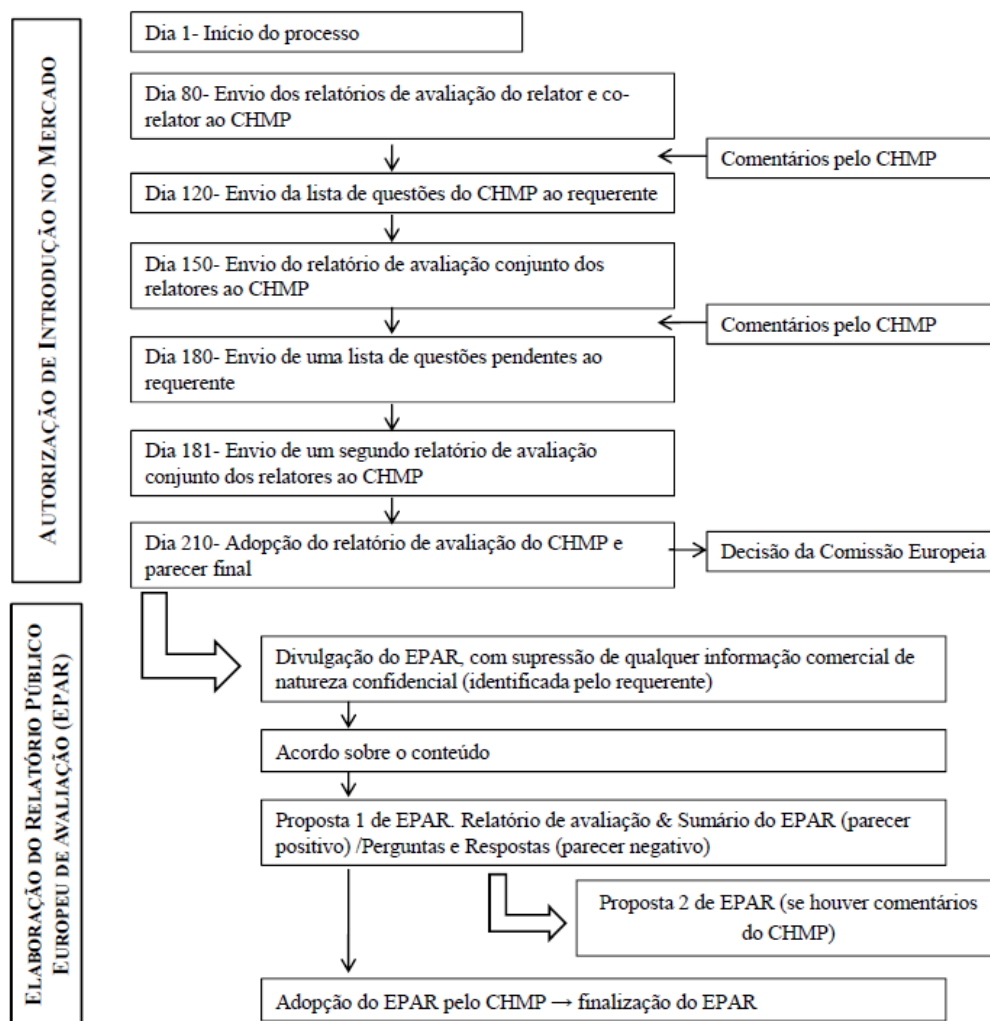
Após a recepção das respostas do requerente, os dois relatores elaboram um relatório de avaliação conjunto (*Joint Assessment Report*). O relatório é enviado ao CHMP no dia 150 para comentários, de que resulta uma lista de questões pendentes. Esta lista é enviada ao requerente no dia 180. Após a recepção das respostas do requerente, um segundo relatório de avaliação conjunto é enviado aos membros do CHMP.

Os diferentes relatórios de avaliação, bem como as listas de questões remetidas ao requerente, servirão de base ao CHMP para redacção do seu relatório de avaliação final. Neste relatório, o CHMP faz uma análise do balanço risco-benefício do medicamento ou seja, dos seus efeitos terapêuticos positivos face aos riscos que apresenta:

- Riscos relacionados com a qualidade, segurança e eficácia do medicamento em relação à saúde dos doentes ou à saúde pública;
- Riscos de efeitos indesejáveis sobre o ambiente.

Por fim, o relatório é enviado à CE que toma a decisão final. Se a decisão da Comissão for diferente do parecer do CHMP, os Estados-Membros são informados. O requerente é notificado em ambos os casos.

O relatório de avaliação final do CHMP serve, também, de base à redacção do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR - *European Public Assessment Report*), o qual é publicado no site da EMA e se encontra disponível ao público em geral.



Esquema 3: Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento órfão<sup>8</sup> (Adaptado)

Um procedimento de avaliação acelerado poderá ter lugar se devidamente fundamentado pelo requerente e por decisão do CHMP. O processo decorrerá em 150 dias em vez dos normais 210 dias. Este procedimento pode sempre ser solicitado para os medicamentos que se revistam de grande interesse do ponto de vista de saúde pública e de inovação terapêutica.

Além deste procedimento acelerado, a legislação europeia contempla, ainda, duas outras vias de autorização ‘imediata’, para situações em que o requerente não apresenta dados completos sobre a eficácia e segurança do medicamento: autorização condicional e autorização concedida em circunstâncias excepcionais. Embora os dados em que se baseia o parecer para autorização possam ser menos completos, a relação risco-benefício é considerada positiva. Estas duas vias justificam-se pelas vantagens para a saúde pública da disponibilização imediata do medicamento no mercado.

A concessão de uma **autorização condicional** está prevista no Regulamento (CE) nº 726/2004 e restringe-se às situações em que apenas a parte clínica do *dossier* do pedido de autorização se encontra incompleta. Após o período de validade de um ano, a

autorização condicional poderá ser renovada anualmente. Assim que o requerente obtiver os dados em falta, o medicamento poderá receber uma autorização definitiva.

Uma **autorização é concedida em circunstâncias excepcionais** quando o requerente demonstra ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança do medicamento, devido à reduzida dimensão da população de ensaio. A autorização é renovada anualmente, para reavaliação do balanço risco-benefício, tendo por base os resultados de estudos de monitorização, incluindo de estudos de farmacovigilância.<sup>8</sup>

## 5. MEDIDAS DE INCENTIVO AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NA EUROPA

Os titulares de medicamentos que receberam a designação de medicamento órfão poderão beneficiar de vários incentivos ou compensações, tais como: redução no valor das taxas pagas à Agência relativas a procedimentos administrativos; acesso a assistência protocolar (aconselhamento científico durante o desenvolvimento do medicamento); acesso directo ao procedimento de autorização centralizado; 10 anos de exclusividade de mercado após concessão de AIM e uma série de outros incentivos nacionais.<sup>14</sup>

**Tabela 1- Visão geral sobre os incentivos e outras compensações concedidas aos medicamentos órfãos na Europa**<sup>8, 15</sup>

---

<b>Incentivos:</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Acesso a financiamento comunitário para I&amp;D</li><li>2. Acesso directo ao procedimento de autorização centralizado</li><li>3. Assistência Protocolar e Aconselhamento Científico</li><li>4. 10 anos de exclusividade de mercado</li><li>5. Incentivos financeiros concedidos a nível nacional</li></ol>

---

<b>Outras compensações</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Reduções no valor das taxas pagas à Agência:<ul style="list-style-type: none"><li>o 75% na assistência protocolar e seguimento (requerentes que não sejam PME's)</li><li>o 100% na assistência protocolar e seguimento (exclusivo para PME's)</li><li>o 100% nas inspecções que precedem a autorização</li><li>o 10% nos novos pedidos de AIM (requerentes que não sejam PME's)</li><li>o 100% nos novos pedidos de AIM (exclusivo para PME's)</li><li>o 100% nas actividades pós-autorização, incluindo no valor da taxa anual, no primeiro ano após a concessão de AIM (exclusivo para PME's)</li></ul></li><li>2. 12 anos de exclusividade de mercado para os medicamentos órfãos com indicação pediátrica</li></ol>

---



### **5.1- Redução de taxas**

Um dos incentivos previstos na legislação dos medicamentos órfãos é a possibilidade de o promotor requerer a redução no valor das taxas pagas à Agência, aprovadas nos termos do Regulamento (CE) nº 297/95, do Conselho. O requerente só pode usufruir deste incentivo uma vez tomada a decisão formal sobre a designação de medicamento órfão pela CE.

Desde 1 de Fevereiro 2009 que a actual política sobre a redução das taxas vem, ainda, reforçar o apoio às micro, pequenas e médias empresas, atribuindo-lhes reduções excepcionais, as quais foram revistas recentemente pelo Director Executivo da EMA (tabela 1).<sup>15</sup>

Para compensar o não pagamento total ou parcial das taxas em relação aos medicamentos órfãos, a Comunidade atribui anualmente à Agência uma contribuição especial, a qual abrange, quer as actividades no período pré-autorização (ex: assistência protocolar), quer os novos pedidos de AIM, as actividades de inspecção e outras actividades pós-autorização (ex: alterações aos termos de AIM, pagamento da taxa anual).<sup>6</sup>

### **5.2- Assistência Protocolar**

A Agência disponibiliza, ainda, um serviço gratuito às empresas sob a forma de Assistência Protocolar (PA), coordenado pelo CHMP, em que é o grupo SAWP que presta apoio directo e formaliza os pareceres.

Este apoio não é mais do que uma forma de Aconselhamento Científico (AC) e que abrange diferentes aspectos relacionados com o desenvolvimento do medicamento - *desenvolvimento químico-farmacêutico, pré-clínico e clínico (eficácia, segurança)* - e com a submissão do respectivo pedido de AIM. Nos casos em que a designação de um medicamento órfão tem por base o critério de 'benefício significativo' poderão, ainda, ser colocadas questões em relação aos requisitos necessários ao preenchimento deste critério.

Este procedimento tem a duração máxima de 70 dias, com possibilidade de finalização em 40 dias. Em metade dos casos pode implicar uma reunião para discussão com o promotor, mas esta é, geralmente, desencadeada no caso de haver um desacordo sobre o programa de desenvolvimento do medicamento, ou pela necessidade de se obter informação adicional. A resposta formal é adoptada pelo CHMP. O COMP é envolvido quando existem dúvidas sobre os pressupostos de benefício significativo.

O PA é uma forma de melhorar e acelerar os procedimentos de autorização de pedidos de AIM para os medicamentos órfãos e, assim, contribuir para que os doentes afectados por doenças raras possam usufruir o mais rapidamente possível de tratamentos eficazes.<sup>9,16</sup>

### **5.3- Aprovação via centralizada e exclusividade de mercado**

Com a aprovação do Regulamento (CE) nº 726/2004 de 31 Março 2004, os medicamentos designados órfãos passam a ter acesso directo ao procedimento de autorização centralizado. Como já apresentado, a avaliação do balanço risco-benefício dos pedidos para autorização de introdução no mercado é feita pelo CHMP e é baseada nos mesmos princípios aplicados aos restantes medicamentos (não órfãos). No prazo de 210 dias, o CHMP adopta um parecer científico sobre a concessão de autorização para o

medicamento. Após decisão formal da CE, o medicamento órfão irá beneficiar de uma exclusividade de mercado de 10 anos para a indicação autorizada. No caso de se tratar de uma indicação pediátrica, e de acordo com o Regulamento nº 1901/2006 na sua versão alterada, este pode ainda beneficiar de uma compensação adicional, na forma de prorrogação por mais dois anos de exclusividade de mercado, se as exigências relativas à apresentação dos dados sobre o uso pediátrico forem integralmente cumpridas.

Neste período, a Comunidade não pode aceitar qualquer pedido de autorização de introdução no mercado ou de extensão de AIM para uma mesma indicação terapêutica de um medicamento similar, excepto se se aplicar qualquer das três derrogações previstas no artigo 8º do Regulamento (CE) nº 141/2000:

- Se o titular de AIM do medicamento órfão original tiver dado o seu consentimento a um segundo requerente;
- Se o titular de AIM do medicamento órfão original não puder garantir um fornecimento em quantidade suficiente do medicamento;
- Se o segundo requerente puder demonstrar que o seu medicamento, apesar de similar ao medicamento órfão já autorizado, é mais seguro, mais efectivo e apresenta uma comprovada superioridade clínica.

O período de exclusividade de mercado concedido aos medicamentos órfãos poderá ser reduzido para seis anos se, no final do 5º ano, for comprovada a rentabilidade do medicamento.<sup>12</sup>

No caso de um medicamento ser retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos após o início do procedimento de autorização, este pode mesmo assim obter uma AIM comunitária. No entanto, deixará de ter direito aos benefícios subsequentes previstos pelo Regulamento relativo aos medicamentos órfãos (exclusividade de mercado e futuras reduções de taxas).<sup>6,9</sup>

#### **5.4- Incentivos nacionais**

A Comissão, através do Regulamento dos medicamentos órfãos, concede aos Estados Membros a possibilidade de aprovarem outros incentivos a nível nacional. Os Estados Membros ficam obrigados a apresentar à Comissão todas as medidas por eles aprovadas e a actualizar essa informação, a qual é publicada sob a forma de um inventário pormenorizado.

A CE publicou em 2002 o primeiro inventário de medidas comunitárias e nacionais de incentivo à I&D e à colocação de medicamentos órfãos no mercado, em 14 Estados Membros. Este relatório foi, posteriormente, actualizado e publicado em 2006.

As iniciativas adoptadas a nível nacional neste domínio incluem, principalmente, incentivos fiscais, lançamento de projectos nacionais de I&D, redução no valor de taxas e prestação de aconselhamento científico /administrativo. Deste inventário destaca-se ainda que, nem todos os países participantes apresentam medidas específicas de apoio à I&D e/ou à comercialização de medicamentos órfãos.<sup>17</sup>

### **5.5- Programas de financiamento comunitário**

A Comissão Europeia tem continuamente apoiado vários projectos de investigação na área das doenças raras através dos seus Programa-Quadro (PQ) de Investigação, Desenvolvimento Tecnológico e Demonstração – desde o 5ºPQ até ao actual 7º PQ. No 7.º PQ (2007-2013), o tema “Saúde”, do programa específico sobre “Cooperação”, é concebido para “*em cooperação e sob diversas formas*” apoiar a investigação multinacional. O foco principal na área das doenças raras é relativo a estudos europeus de história natural, de patofisiologia e do desenvolvimento de intervenções preventivas, de diagnóstico e terapêuticas.<sup>1</sup>

Outra iniciativa mais recente neste domínio é a Iniciativa Tecnológica Conjunta para Medicamentos Inovadores (IMI - *Innovative Medicines Initiative*). Esta nova organização internacional tem um mandato legal para conceder subsídios às parcerias público-privadas europeias para a implementação de projectos de investigação que incidam na realização das recomendações da Agenda de Investigação Estratégica para a Europa: (i) previsibilidade da avaliação da segurança; (ii) previsibilidade da avaliação da eficácia; (iii) gestão do conhecimento; (iv) educação e formação. Estas recomendações estão relacionadas com as principais causas do atraso no processo de I&D de novos medicamentos, incluindo dos medicamentos órfãos.<sup>18,19</sup>

## **6. COMPARAÇÃO ENTRE A LEGISLAÇÃO EUROPEIA E A LEGISLAÇÃO DOS EUA**

A tabela 2 resume as principais diferenças entre a legislação da UE e dos EUA no que se refere aos procedimentos de Designação e de Autorização de Introdução no Mercado de medicamentos órfãos.

Em relação aos pedidos de designação de um medicamento órfão, a EMA avalia o impacto e a prevalência da doença rara na Comunidade, mas também a perspectiva de tratamento dessa doença. Embora a FDA analise igualmente a taxa de prevalência, esta é considerada, sobretudo, para estimar o retorno do investimento com o desenvolvimento do medicamento para uma indicação órfã: a FDA considera uma prevalência máxima para as doenças raras superior à EMA. Em termos de reavaliação da designação de um medicamento órfão, apenas a Agência Europeia prevê que os critérios de designação sejam revistos antes da concessão da AIM.

Ambas as legislações têm previsto incentivos ou compensações no âmbito dos processos de designação e autorização de um medicamento órfão nomeadamente, a redução ou a isenção do pagamento das respectivas taxas, o apoio na preparação do requerimento e do *dossier* de pedido e a possibilidade de recorrer ao procedimento de avaliação acelerado.

Apenas nos EUA está prevista uma redução fiscal (50%) com os custos associados à realização de ensaios clínicos de medicamentos órfãos. Na UE este tipo de incentivos (financeiro) pode ser disponibilizado a nível nacional.

Em ambas as legislações está, ainda, previsto um período de exclusividade de mercado para os medicamentos órfãos que obtenham AIM. Na UE este período é superior em três anos ao previsto nos EUA, podendo ser reduzido se, após concessão de AIM, for possível

comprovar que a rentabilidade esperada para o medicamento é suficiente para não justificar a manutenção de exclusividade de mercado.

Outras das diferenças relevantes neste domínio prende-se com a elaboração de directrizes pelas respectivas agências. A EMA desenvolveu orientações específicas sobre a realização de ensaios clínicos em pequenas populações, o que é particularmente relevante no caso dos medicamentos órfãos. A FDA não tem qualquer documento publicado sobre este tema.<sup>8,20</sup>

**Tabela 2- Comparação entre a legislação da UE e a legislação dos EUA sobre medicamentos órfãos<sup>8</sup> (Adaptado)**

	EMA	FDA
<b>Enquadramento Legal</b>	Regulamento (CE) n° 141/2000	<i>Orphan Drug Act</i> , 1983
<b>Designação de medicamento órfão</b>		
• Prevalência da doença	< 5 por 10.000	< 6,6 por 10.000
• Critérios de designação	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamento destinado a patologia que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante e que afecte 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 incentivos, a comercialização desse medicamento na Comunidade possa gerar receitas que justifiquem o investimento.</li> <li>- Não exista qualquer método satisfatório ou medicamento que ofereça um benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamento destinado a patologia que afecta menos de 200.000 pessoas nos EUA; ou os custos de I&amp;D do medicamento para uma dada indicação dificilmente são recuperados pelas vendas esperadas;</li> <li>- Medicamento não é rentável no período de 7 anos após concessão de autorização, independentemente do número de pessoas afectadas pela doença.</li> </ul>
• Reavaliação da designação	Paralelamente à avaliação do pedido de AIM	N/A
• Entidade responsável pela avaliação	Comité dos Medicamentos Órfãos	Gabinete de Desenvolvimento de Medicamentos Órfãos (OOPD – <i>Office of Orphan Products Development</i> )
<b>Autorização de Introdução no Mercado: 2 Fases</b>	1ª fase: Pedido de designação de medicamento órfão (EMA/COMP) 2ª fase: Pedido de autorização de introdução no mercado (EMA/CHMP)	1ª fase: Pedido de estatuto de medicamento órfão (OOPD) 2ª fase: Pedido de autorização de introdução no mercado (submissão a um dos Centros de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA)

	EMA	FDA
<b>Exclusividade de mercado</b>	10 anos (→ 6 anos, <i>se no final do 5º ano for comprovada a rentabilidade do medicamento</i> ) +2 anos para medicamentos órfãos de uso pediátrico	7 anos
<b>Financiamento dos projectos de I&amp;D</b>	Financiamento pelas Autoridades Nacionais & Comunidade Fontes privadas	Financiamento por Programas de Saúde de Institutos Nacionais e outras fontes privadas
<b>Incentivos financeiros</b>	Incentivos financeiros definidos a nível nacional	Dedução fiscal de 50% aplicável às despesas em investigação clínica
	Redução de pagamento de taxas – <i>previstas reduções excepcionais para PME's</i>	Isenção de pagamento de taxas
<b>Apoio prestado pela Agência</b>	Desenvolvimento & Regularizar	Desenvolvimento & Regularizar
<b>Procedimento de avaliação acelerado</b>	Sim ( <i>'Accelerated review'</i> )	Sim ( <i>'Fast-track'</i> )
<b>Directrizes</b>	Realização de ensaios clínicos em pequenas populações	N/A

## 7. DEZ ANOS DE EXPERIÊNCIA E METAS ATINGIDAS NA EUROPA

### 7.1- Designação de medicamentos órfãos

Decorridos 10 anos desde a implementação da legislação sobre os medicamentos órfãos na Europa, pode dizer-se que esta iniciativa foi bem sucedida, com mais de 800 medicamentos designados como órfãos pela CE. Cerca de 30% das designações atribuídas referem-se a medicamentos inovadores, onde se incluem os anticorpos monoclonais ou medicamentos que utilizam novas abordagens tecnológicas, como a nanotecnologia. Uma das aplicações mais visíveis da nanotecnologia na medicina é, sem dúvida, ao nível dos sistemas de libertação controlada e dirigida de fármacos, por exemplo no transporte de fármacos antitumorais. O objectivo é aumentar a biodisponibilidade e farmacocinética destes fármacos e/ou substituir a via de administração invasiva por uma via não invasiva.<sup>4,6</sup>

Por outro lado, 7,5% dos medicamentos designados órfãos são medicamentos de terapia avançada – terapia genética, com células somáticas ou de engenharia de tecidos. No entanto, devido à complexidade em desenvolver este tipo de medicamentos, nenhum medicamento órfão de terapia avançada foi, ainda, autorizado e comercializado na Europa.<sup>21</sup>

Em termos gerais, a tabela 3 apresenta a evolução dos pedidos de designação de medicamento órfão desde Abril de 2000 até ao final de 2010<sup>4,22</sup>.

**Tabela 3- Evolução dos pedidos de designação de medicamento órfão desde 2000**

(Nº)	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	Σ
Pedidos subm.	72	83	80	87	108	118	104	126	119	164	174	<b>1.235</b>
Pareceres positivos (COMP)	26	64	43	54	75	88	81	97	86	113	123	<b>850</b>
Pareceres negativos (COMP)	0	1	3	1	4	0	2	1	1	2	2	<b>17</b>
Pedido retirada registo	6	27	30	41	22	30	20	19	31	23	48	<b>297</b>
Decisão CE	14	64	49	55	72	88	80	98	73	106	130	<b>829</b>

COMP: Comité dos Medicamentos Órfãos

Nos últimos dez anos, o número de pedidos para designação de medicamentos órfãos aumentou ao longo do tempo e atingiu o seu maior valor em 2010, com 174 pedidos. Os factores apontados para este aumento são vários, considerando-se que o ambiente económico e a colaboração estreita entre as agências Europeia e Americana poderão ter sido factores preponderantes. Em relação a este último ponto, os promotores são encorajados a submeter o pedido nas duas regiões, utilizando o formulário comum EMA/FDA.

Desde o seu lançamento em Novembro de 2007 até ao final de 2010, 60% dos pedidos que foram submetidos à Agência Europeia utilizaram já este formulário comum. De referir que o menor tempo de avaliação conseguido para estes processos foi de 60 dias, o qual foi atingido em 70% dos casos.<sup>4</sup>

Analisando os processos de designação de medicamento órfão por área terapêutica, a área da oncologia é a que apresenta um maior número de pedidos de designação órfã (45,2%) seguindo-se, equitativamente, a área do sistema nervoso /músculo-esquelético (12,4%), as doenças metabólicas (9,7%) e imunológicas (9,7%), e a área cardiovascular e respiratória (9,4%), como se apresenta:<sup>6</sup>

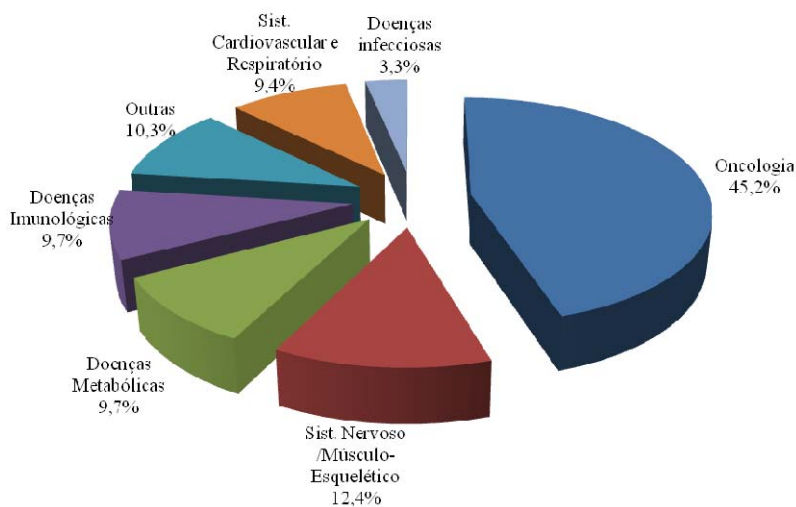


Fig.1: Distribuição dos pareceres do COMP relativamente aos pedidos de designação medicamentos órfãos por área terapêutica (Abril 2000 - Abril 2010)

Em termos de prevalência, 52% dos pareceres positivos foram concedidos a medicamentos com indicação para doenças raras que afectam menos de 1 pessoa em 10.000 (isto é, afectam cerca de 50.000 pessoas na UE), considerando apenas uma designação órfã por indicação terapêutica.<sup>4</sup>

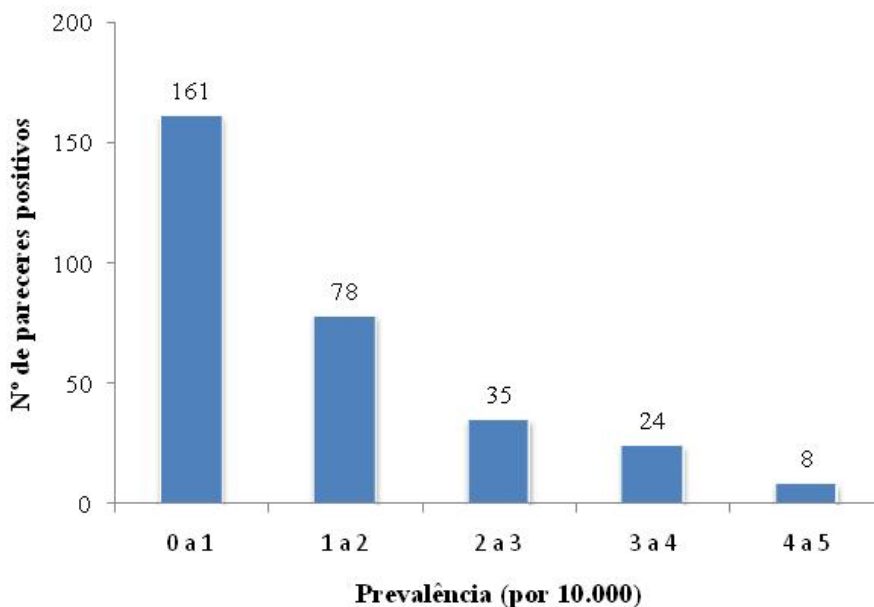


Fig.2: Distribuição da prevalência das indicações para as quais existem medicamentos designados órfãos, considerando apenas uma designação por indicação terapêutica (Abril 2000 – Dezembro 2010)

Por fim, importa referir que mais de metade dos medicamentos designados órfãos até ao final de 2009 se destinavam a ser utilizados em populações pediátricas, como seria de esperar, atendendo a que cerca de 75% das doenças raras afectam crianças.<sup>22</sup>

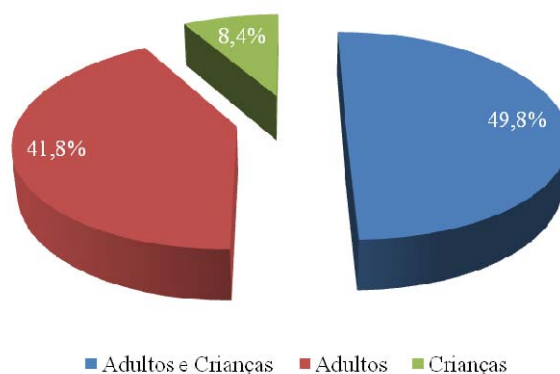


Fig.3: Distribuição dos pareceres do Comité dos Medicamentos Órfãos por população alvo (2007 - 2009)

## 7.2.- Autorização de introdução no mercado de medicamentos órfãos

Em termos gerais, a tabela 4 apresenta a evolução dos pedidos de autorização de introdução do mercado de medicamentos designados órfãos desde Abril de 2000 até ao final de 2010<sup>4, 22</sup>:

**Tabela 4- Evolução dos pedidos de AIM de medicamento órfão desde 2000**

(Nº)	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	Σ
Pedidos subm.	2	12	12	7	10	15	18	11	13	11	3	<b>114</b>
Retirada /Recusa pedidos	0	0	2	4	4	4	5	5	8	4	2	<b>38</b>
Decisão CE	0	3	4	5	6	4	13	9	8	7	4	<b>63</b>

Dez anos desde a entrada em vigor do Regulamento dos Medicamentos Órfãos, 63 medicamentos designados órfãos receberam autorização de introdução no mercado, sendo que 41% dos medicamentos autorizados são agentes antineoplásicos (Fig.4), seguindo-se os medicamentos para as doenças metabólicas (22%). A distribuição pelas restantes áreas é feita equitativamente pelas áreas da hematologia (12%), do sistema respiratório e cardiovascular (11%) e do sistema nervoso (8%):<sup>4</sup>



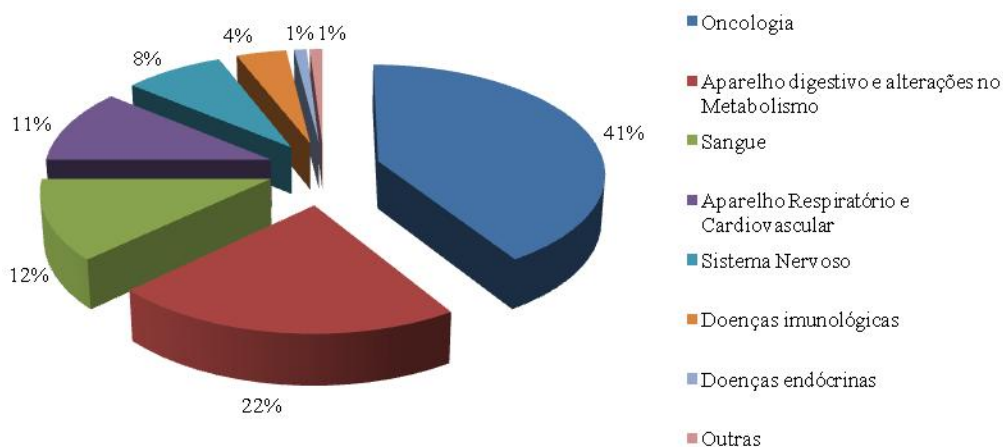


Fig.4: Distribuição do número de autorizações de introdução no mercado de medicamentos órfãos por área terapêutica (Abril 2000 – Dezembro 2010).

Por outro lado, 51% dos medicamentos órfãos autorizados têm indicação para o tratamento de doenças que afectam menos do que 1 pessoa em 10.000 na UE, ou seja, a prevalência das indicações raras a que se referem os medicamentos autorizados tende a ser idêntica à prevalência do leque de indicações da maioria dos medicamentos designados como órfãos.

Analisando os dois processos, verifica-se que o número de medicamentos designados órfãos é muito superior ao número de medicamentos autorizados para introdução no mercado (Fig.5). A razão para esta diferença prende-se com as dificuldades sentidas pelos promotores no desenvolvimento de medicamentos para as doenças raras. Em muitos casos, há uma falta de modelos pré-clínicos para explorar a actividade potencial destes novos agentes. Além do mais, para muitas das doenças raras é difícil recrutar um número suficiente de doentes para conduzir os ensaios de forma suficientemente robusta para evidenciar efeitos (resultados) significativos. Por este motivo, das autorizações concedidas até ao final de 2010, cerca de 38% foram concedidas em ‘circunstâncias excepcionais’ e 6% receberam autorização ‘condicional’.<sup>4,24</sup>

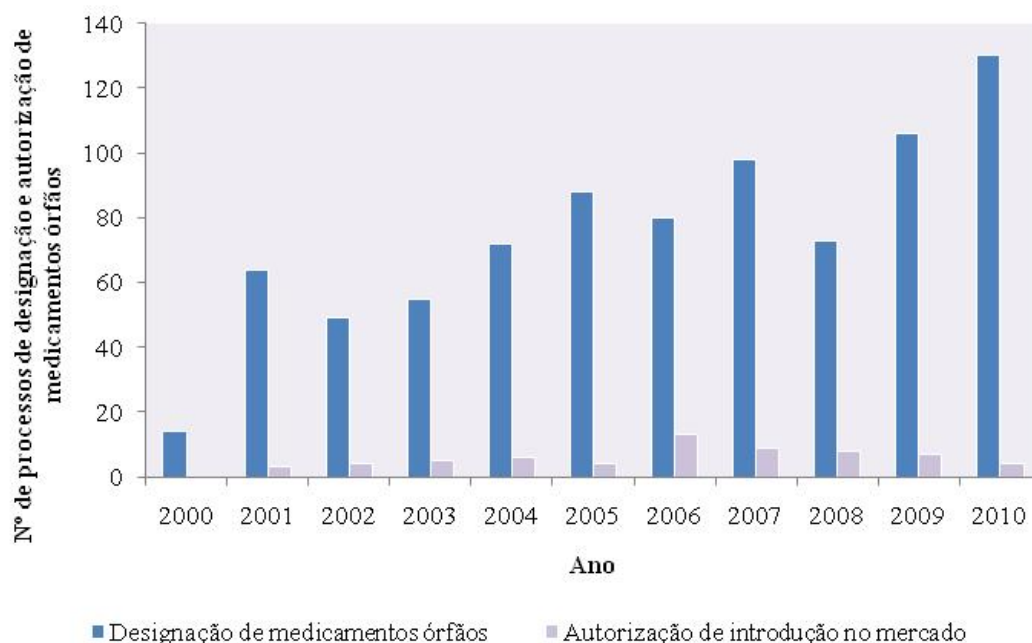


Fig.5: Número total de processos de designação de medicamentos órfãos e de autorização de introdução no mercado por ano (Abril 2000 – Dezembro 2010).

Por outro lado, importa destacar que o tempo médio decorrido entre a atribuição de designação de medicamento órfão e a concessão de autorização de introdução no mercado foi de 2,8 anos, o que mostra que alguns medicamentos receberam a respectiva designação num estágio já avançado de desenvolvimento do medicamento. Pensa-se que a aprovação do Regulamento Europeu terá contribuído para estes resultados, uma vez que esta designação pode ser atribuída em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento e alguns dos incentivos são especialmente concebidos para apoiar os promotores durante as fases de I&D<sup>4</sup>.

### 7.3- Impacto dos Incentivos

Entre os incentivos previstos pelo Regulamento (CE) n° 141/2000 para o desenvolvimento de novos medicamentos órfãos, a exclusividade de mercado é considerada pela Indústria como o mais importante. No entanto, este incentivo é muitas vezes mal interpretado por se considerar que pode criar um monopólio de mercado.

Apesar da exclusividade de mercado conceder um período de proteção ao medicamento órfão autorizado em relação a um medicamento similar que se destine à mesma indicação terapêutica, esta pode ser contestada em caso de problemas de fornecimento de mercado, se se puder comprovar que o medicamento similar é clinicamente superior ou em caso de acordo de co-comercialização com o promotor do medicamento órfão original. Além do mais, o período de exclusividade de mercado pode ser reduzido se os critérios que fundamentam a atribuição da exclusividade deixam de estar preenchidos (n° 2, artigo 8° do Regulamento). Assim, desde que se possa comprovar a existência de ‘benefício significativo’ do medicamento em relação a qualquer outro já existente no mercado, o Regulamento Europeu não determina a criação de qualquer monopólio, nem impede o

desenvolvimento de mais do que um medicamento para a mesma patologia. A título de exemplo, vários medicamentos órfãos encontram-se aprovados para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar, leucemia mielóide crónica e carcinoma de células renais.

A assistência protocolar concedida aos medicamentos órfãos é, também, um forte incentivo oferecido pelo Regulamento Europeu. Isto porque o regulamento proporciona uma excelente oportunidade de aumentar o acesso dos doentes aos medicamentos órfãos pela optimização da investigação e desenvolvimento, reduzindo as incertezas nos resultados e no preenchimento dos requisitos regulamentares, assim como acelerando o tempo necessário à aprovação dos pedidos de autorização de introdução no mercado destes medicamentos.<sup>4</sup>

A assistência protocolar representa quase metade da utilização da contribuição especial concedida pela Comunidade para os medicamentos órfãos, como se apresenta:<sup>23</sup>

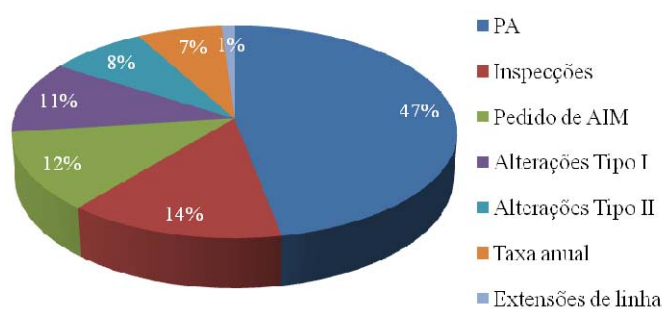


Fig.6: Distribuição das reduções de taxas concedidas por tipo de acto ou pedido (2000 - 2009)

PA, assistência protocolar; AIM, autorização de introdução no mercado

Um estudo recentemente realizado por membros da equipa do Aconselhamento Científico (SAWP) da EMA revelou que, entre 1 Janeiro 2004 e 31 Dezembro 2007, foram avaliados 188 pedidos de autorização, dos quais 137 (73%) receberam parecer positivo, enquanto 51 (27%) receberam parecer negativo ou foram retirados pelo promotor. O mesmo estudo revelou, ainda, que a adesão ao aconselhamento científico (*compliance*) é um factor preditivo de deferimento. Dos 188 pedidos avaliados, 50 (27%) referiam-se a medicamentos órfãos, 29 (58%) obtiveram parecer positivo e 19 (38%) receberam aconselhamento científico (assistência protocolar), embora não tenha sido apresentada a percentagem de processos relativa aos medicamentos órfãos com parecer positivo e que recebeu assistência protocolar. Uma análise feita pelo COMP permitiu concluir que, dos 63 medicamentos órfãos autorizados até Dezembro de 2010, 46% recebeu assistência protocolar.<sup>4</sup>

#### **7.4- Investimento Global por parte da Indústria Farmacêutica**

Dados de um estudo de avaliação económica<sup>i</sup>, conduzido por uma equipa composta por elementos da EuropaBio (Associação Europeia de Bioindústrias) e da EBE (Empresas Biofarmacêuticas Emergentes), evidenciam que, desde a implementação do Regulamento dos Medicamentos Órfãos, um número significativo de empresas *start-ups* foram criadas e muitas outras iniciaram a sua investigação na área das doenças raras. Cerca de um terço das empresas envolvidas no estudo foram criadas a partir de 2000, sendo que 20% haviam já sido criadas entre 1997-1999, período em que as medidas de saúde pública em relação aos medicamentos órfãos e que viriam a integrar o novo Regulamento Europeu já eram conhecidas. Em termos de emprego verificou-se uma influência positiva, com um aumento do número total de colaboradores (43%) entre 2000 e 2004. As despesas em I&D na área das doenças raras evidenciaram um crescimento sustentado em comparação ao investimento global em outras áreas. As empresas investiram, de uma forma geral, cerca de duas vezes mais entre 2000 e 2004.<sup>9</sup>

#### **7.5- Impacto em termos de Saúde Pública**

O Regulamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos estimulou claramente o desenvolvimento de novos medicamentos, dando resposta a uma série de doenças para as quais não existia qualquer tratamento disponível. Consequentemente, mais doentes sofrendo de uma doença rara crónica, de erros congénitos do metabolismo extremamente debilitantes ou de um cancro raro podem agora ser tratados eficazmente, melhorando assim o seu estado de saúde e a sua qualidade de vida, bem como aumentando a esperança média de vida. Em muitos casos, os doentes podem mesmo vir a ter uma vida perfeitamente activa.

Por outro lado, as abordagens terapêuticas inovadoras na administração destes medicamentos – por exemplo, através de perfusão que pode ser administrada em casa, da utilização de dispositivos da responsabilidade das empresas e dos cuidados domiciliários de enfermagem – têm permitido a redução das admissões hospitalares e do fardo pesado associado ao tratamento destes doentes que requerem cuidados a longo prazo.<sup>4</sup>

---

<sup>i</sup> Economic impact assessment of Regulation (EC) No 141/2000. Joint EuropaBio (the European Association for BioIndustries) and EBE (Emerging Biopharmaceutical Enterprises) Task Force. August 2005.

## 8. ACÇÃO EUROPEIA EM MATÉRIA DE DOENÇAS RARAS

### 8.1- Actividades desenvolvidas pela Agência Europeia

A Agência Europeia e o respectivo Comité (COMP) estão envolvidos em actividades de colaboração com os parceiros e de promoção do desenvolvimento de novos medicamentos órfãos. Por exemplo, o COMP apoiou firmemente a proposta da Direcção-Geral da Investigação e da Inovação (DG Investigação) para financiar as actividades de desenvolvimento clínico e pré-clínico de medicamentos para o tratamento de doenças raras no âmbito do Sétimo Programa-Quadro. Antes disso, o COMP manteve um contacto regular com a DG Investigação e ajudou na identificação das necessidades médicas não satisfeitas, para as quais mais investigação é necessária, tendo em conta o número de designações atribuídas, a falta de desenvolvimento ou outras situações verificadas pelos reguladores.

O COMP esteve, também, envolvido na 11ª revisão da Organização Mundial de Saúde da Classificação Internacional de Doenças (ICD - *International Classification of Diseases*) e colabora numa base regular com a Direcção-Geral da Saúde e dos Consumidores da CE (DG SANCO) no grupo de missão para as doenças raras “*Rare Diseases Task Force*” (RDTF).

No âmbito das orientações estratégicas definidas pela Agência Europeia para os próximos 5 anos – “*Road Map 2015*”, documento aprovado em Dezembro 2010 e publicado em 26 Janeiro 2011, a EMA propõe-se, ainda, abordar as necessidades em saúde pública, estimulando a investigação e o desenvolvimento de medicamentos em áreas de necessidades médicas não satisfeitas ou doenças raras e negligenciadas. Particularmente relevante no domínio das doenças raras, a Área Estratégica 1 da proposta inclui, entre os seus objectivos “*aumentar o número de pedidos de aconselhamento científico para medicamentos em áreas de necessidades médicas não satisfeitas /doenças raras e negligenciadas ...*”. Para responder a este desafio, a EMA propõe-se “*analisar as razões para a descontinuação do desenvolvimento de medicamentos para uso humano, começando por um grupo seleccionado de medicamentos designados como órfãos, e estabelecer medidas correctivas. Estas poderão incluir a concessão de incentivos, tais como o estabelecimento de um processo de avaliação acelerado*”.<sup>6</sup>

### 8.2- Comunicação da Comissão sobre Doenças Raras: desafios para a Europa

A Comunicação da Comissão sobre Doenças Raras adoptada em Novembro de 2008 veio definir a estratégia de acção da UE nesta área. Esta Comunicação pretende reforçar as iniciativas individuais apoiadas no passado, como o programa de doenças raras, o Regulamento relativo a medicamentos órfãos, e a atenção prestada a doenças raras por actividades de programas-quadro de investigação, desenvolvimento tecnológico e demonstração.

O objectivo da Comissão é assegurar que estas vertentes individuais continuem a ser apoiadas e reunidas numa estratégia global coerente para as doenças raras, a nível comunitário e dos países, a fim de se maximizar o potencial de cooperação.<sup>1</sup>

### **8.3- Recomendação do Conselho relativa a uma acção europeia em matéria de doenças raras**

O Conselho adoptou em 9 de Junho 2009 uma Recomendação relativa a uma acção europeia em matéria de doenças raras.

Esta recomendação concentra-se na necessidade em apoiar e reforçar a adopção até 2013 de planos nacionais ou estratégias para responder às necessidades identificadas no domínio das doenças raras. O Conselho recomenda que os Estados Membros *“estabeleçam e apliquem planos ou estratégias de luta contra as doenças raras a nível adequado ou explorem as medidas apropriadas para lutar contra as doenças raras no âmbito de outras estratégias de saúde pública, a fim de assegurar que os pacientes com doenças raras tenham acesso a cuidados de qualidade elevada, incluindo diagnósticos, tratamentos, aprendam a viver com a doença e, se possível, tenham acesso a medicamentos órfãos eficazes”*.<sup>26</sup>

### **8.4- Projecto Europeu de desenvolvimento de Planos Nacionais em matéria de Doenças Raras (EUROPLAN)**

O projecto EUROPLAN, liderado pelo *Istituto Superiore di Sanità* (IT), foi seleccionado para beneficiar de um financiamento durante o período 2008-2011 a título do primeiro programa de acção comunitária no domínio da saúde pública. Tem como objectivo desenvolver recomendações à elaboração de planos estratégicos para as doenças raras. Tais recomendações incluem as melhores práticas e informação sobre os diferentes passos para desenvolver um plano estratégico. Esta é uma forma de apoiar a estratégia comunitária em matéria de doenças raras, tal como consta da Recomendação do Conselho adoptada em 2009.<sup>27</sup>

### **8.5- Planos ou Estratégias Nacionais sobre Doenças Raras adoptadas pelos Estados-Membros**

A Comunicação da Comissão Europeia e a Recomendação do Conselho impulsionaram a implementação de Planos Nacionais para as Doenças Raras por toda a Europa.

Até agora, França, Portugal, Grécia, Bulgária, Espanha, República Checa e Roménia são os países que adoptaram um plano integrado com estratégias nacionais sobre doenças raras. A Alemanha e o Reino Unido encontram-se em fase avançada de preparação dos respectivos planos, sendo que outros países, como a Polónia, iniciaram já os primeiros passos neste sentido (Fig.7).

Os planos nacionais adoptados pelos Estados Membros podem ser consultados na página da DG de Saúde.<sup>28</sup>

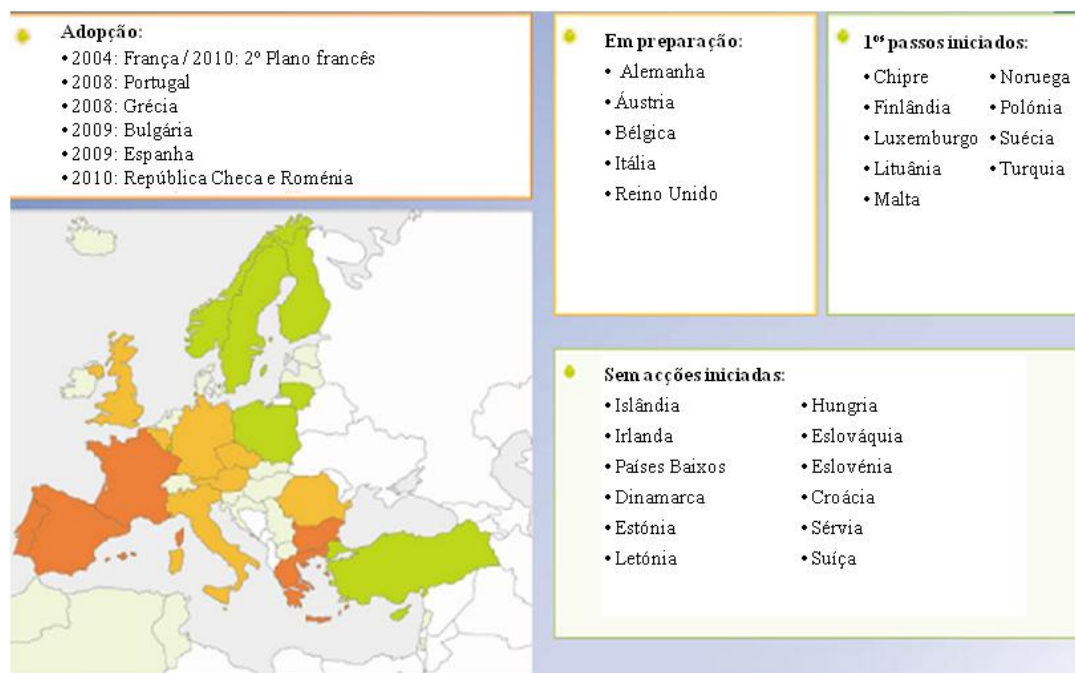


Fig.7: Ponto de situação dos Planos ou Estratégias Nacionais sobre Doenças Raras a nível nacional<sup>28</sup>(Actualizado)

### 8.6- Comité de Peritos em Doenças Raras na União Europeia

O Comité de Peritos em Doenças Raras da UE (EU CERD - *Committee of Experts on Rare Diseases*) foi instituído por Decisão da Comissão em 30 Novembro 2009 (2009/872/CE) e é constituído por 51 membros, provenientes da DG de Saúde, da DG da Investigação e da DG das Empresas da Comissão Europeia, da Agência Europeia do Medicamento, do Comité dos Medicamentos Órfãos e do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, juntando ainda representantes dos 27 Estados-Membros da UE, 4 representantes da indústria farmacêutica, 4 representantes de organizações de doentes e 15 representantes da área académica, seleccionados de uma variedade de áreas de especialização.

O EU CERD foi constituído com o objectivo de proporcionar orientação política para a efectiva implementação da Comunicação da Comissão Europeia sobre Doenças Raras (adoptada em Novembro de 2008), através da promoção, monitorização, avaliação e elaboração de pareceres, recomendações e relatórios, e para a efectiva implementação da Recomendação do Conselho Europeu sobre Doenças Raras (adoptada em Junho de 2009) pelo desenvolvimento de estratégias e planos nacionais em todos os Estados-Membros até ao final de 2013.

Paralelamente, o EU CERD tem como missão aconselhar a CE sobre as questões ligadas às doenças raras no âmbito do 8.º PQ de Investigação da UE e 3.º Programa de Saúde Pública da UE, ambos para o período 2014-2020.

O Comité tem, ainda, como objectivo gerar o conhecimento necessário para a elaboração de orientações e recomendações para as políticas futuras sobre as Redes Europeias de Referência de Centros Especializados, a mobilidade dos doentes, assim como as doenças raras (rastreamento de recém-nascidos, testes e aconselhamento genético).<sup>29</sup>

## 9. DESAFIOS E OPORTUNIDADES PARA O FUTURO

O contínuo interesse no processo de designação de medicamentos órfãos, evidenciado pela indústria farmacêutica, indica que estes continuarão a chegar ao mercado a uma taxa constante oferecendo novas opções terapêuticas para os doentes portadores de doenças raras. Ao longo dos próximos anos, o período de exclusividade de mercado (10 anos) irá caducar para os primeiros medicamentos órfãos autorizados, esperando-se um mercado mais competitivo para estes medicamentos, enquanto que os novos medicamentos órfãos continuarão a beneficiar desta protecção.

A Agência Europeia do Medicamento tem sido uma peça chave para responder aos desafios resultantes dos novos desenvolvimentos científicos, ao reunir o conhecimento de diferentes Comités especializados – COMP, CAT<sup>ii</sup> e CHMP e ao integrar a rede de peritos criada a nível europeu. É expectável que a EMA venha a desempenhar um papel importante na identificação de lacunas no desenvolvimento de medicamentos designados órfãos, analisando as razões para a sua descontinuação e propondo acções correctivas.

No âmbito das competências da Agência Europeia espera-se, ainda, que a EMA possa alargar a sua colaboração com a Agência Americana, numa iniciativa de estabelecer procedimentos conjuntos e reduzir a carga administrativa para os promotores que queiram desenvolver medicamentos órfãos para os dois mercados. Os novos desafios passam pelo desenvolvimento de estudos conjuntos de pós-comercialização ou tratar paralelamente as questões relacionadas com o fornecimento do mercado, beneficiando de uma cooperação multinacional e de uma abordagem global.

Em termos futuros, há uma necessidade óbvia de mais investigação básica para responder às necessidades médicas não satisfeitas. Uma forma de tentar ultrapassar este problema passa, na opinião de muitos peritos, pela partilha atempada de recursos entre os parceiros (isto é, comunidades científica e académica, indústria, reguladores e doentes). Além do mais, outras actividades de investigação devem ser estabelecidas, nomeadamente a recolha de dados de utilização *off-label* de medicamentos já existentes no mercado com potencial indicação terapêutica em doenças raras. Aponta-se ainda como caminho, a cooperação com as Associações de Doentes, o registo de doentes e a existência de uma rede europeia de referência de centros especializados.

Para os doentes que sofrem de uma doença rara grave, para a qual não existe qualquer método satisfatório de tratamento, o tempo excessivo de espera por novos medicamentos será sempre inaceitável. Neste sentido, importa destacar a importância das autorizações concedidas em ‘circunstâncias excepcionais’ ou de forma ‘condicional’, previstas pela legislação para os medicamentos órfãos, e que constituem já mais de um terço das autorizações concedidas pela EMA.

Os dados limitados, que suportam este tipo de autorização, justificam a criação de uma base de dados de registo e a condução de estudos pós-comercialização, não apenas por questões de segurança, mas também para avaliar o valor terapêutico acrescentado dos novos medicamentos órfãos.

Apesar das expectativas positivas em relação aos medicamentos órfãos, mantém-se um outro desafio significativo que é traduzir as autorizações de introdução no mercado em efectiva disponibilidade para os doentes em todos os Estados-Membros. Como a política

---

<sup>ii</sup> CAT – *The Committee for Advanced Therapies*



de preços e de participação para os produtos inovadores é da responsabilidade exclusiva dos Estados-Membros, estas questões estão fora do âmbito do Regulamento dos Medicamentos Órfãos e do mandato da EMA. Contudo, os Estados Membros têm a responsabilidade de respeitar os direitos dos doentes e garantir o seu acesso aos novos tratamentos.<sup>2, 4, 6</sup>

## 10. CONCLUSÕES

Em conclusão, a legislação europeia relativa aos medicamentos órfãos tem sido bem sucedida ao aumentar a investigação, o desenvolvimento e a introdução de novos de medicamentos no mercado. Até à data, mais de 800 medicamentos receberam designação de medicamento órfão e 63 autorização de introdução no mercado.

A maioria dos medicamentos designados e autorizados como órfãos tem indicação para cancro raros. Em termos de prevalência, cerca de metade dos processos dizem respeito a doenças que afectam menos do que 1 pessoa em 10.000 na UE, o que está bastante abaixo do limite para a definição epidemiológica de doença rara (5/10.000) daí que, potencialmente, se dirijam às necessidades das pessoas com doenças muito raras.

Também a adopção do Regulamento relativo às terapias avançadas veio trazer um estímulo adicional à I&D nesta área. De facto, ao longo dos últimos anos observou-se um aumento do número de medicamentos designados órfãos de terapia avançada, tais como medicamentos com base em células, genes e tecidos.

Os incentivos previstos na legislação têm tido um impacto positivo no desenvolvimento de medicamentos órfãos e têm ajudado a reduzir o tempo para a autorização de introdução no mercado. É o caso da assistência protocolar, a qual é uma oportunidade para as empresas que desenvolvem medicamentos optimizarem os seus planos de I&D e reduzirem as incertezas a respeito de uma decisão favorável. O Regulamento, também, beneficiou em particular as pequenas e médias empresas, graças a incentivos económicos e científicos. É o caso das reduções (ou isenções) de taxas para os vários procedimentos regulamentares. Além disso, o requerimento comum EMA /FDA para a designação de medicamento órfão e o mais recente relatório comum sobre o estado de desenvolvimento destes medicamentos têm permitido reduzir a carga administrativa para as empresas. A longo prazo espera-se o mesmo sucesso para outras iniciativas conjuntas na fase pós-comercialização, permitindo ganhar conhecimento sobre o valor dos medicamentos, de uma forma mais rápida e eficiente.

Por fim, de ressaltar que a legislação relativa aos medicamentos órfãos tem permitido melhorar a competitividade da indústria farmacêutica e, simultaneamente, a criação de empregos de elevado valor acrescentado.

Apesar do sucesso evidente da legislação europeia relativa aos medicamentos órfãos, as necessidades dos doentes que sofrem de doenças raras estão longe de estar resolvidas. O desenvolvimento de um medicamento para uma indicação órfã continua a ser um investimento com riscos inerentes. O baixo número de potenciais doentes, a inexistência de registos de doentes e a falta de centros nacionais especializados são apontados como factores que dificultam a investigação e desenvolvimento, tornando o retorno do investimento realizado incerto. A par destas dificuldades, a I&D de medicamentos órfãos

enfrenta dificuldades adicionais relacionadas com a heterogeneidade e o conhecimento limitado sobre as doenças raras, a aplicação frequente de tecnologias inovadoras e a necessidade de uma logística específica e de infra-estruturas para desenvolver os ensaios clínicos (ex: mobilizar doentes para um determinado centro de ensaio especializado).

As instituições europeias deverão, por isso, continuar a disponibilizar verbas para a concessão de incentivos e para a promoção de mais investigação clínica. Por outro lado, os Estados Membros deverão continuar a trabalhar no sentido de garantir o acesso dos doentes aos novos medicamentos órfãos.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. UE (2008). Comunicação da Comissão sobre Doenças Raras: desafios para a Europa. COM (2008) 679 final, 11 Novembro 2008
2. Pharmaceutical Forum (2008). Improving access to orphan medicines for all affected EU citizens. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum
3. UE (2000). Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos. JO L 18, 1-5, 22 Janeiro 2000
4. The Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat (2011). European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nature Rev. Drug Discov.* 10(5):341-349
5. EMA (2010). Ten years of orphan medicines legislation in Europe – European Medicines Agency review success and looks ahead. 10 years of Orphan Regulation in Europe Conference, 3-4 May 2010 (EMA/291560/2010), 19 May 2010
6. F. Butlen-Ducuing et al. (2010). European Medicines Agency support mechanisms fostering orphan drug development. *Drug News Perspect* 23, 71-81
7. UE (2000). Regulamento (CE) nº 847/2000 da Comissão, de 27 de Abril de 2000, que estabelece as modalidades de aplicação dos critérios de designação dos medicamentos como medicamentos órfãos e definições dos conceitos de «medicamento similar» e de «superioridade clínica». JO L 103, 5-8, 28 Abril 2000
8. Denis, A., Simoens, S., Fostier, C., et al. (2009). Policies for Orphan Diseases and Orphan Drugs. KCE reports 112C. Belgian Health Care Knowledge Centre, 6-32
9. Westermark, K. (2007). The Regulation of Orphan Medicines in the EU: Objectives reached and main challenges when facing the Future. *Pharmaceuticals Policy and Law* 9, 327-342
10. EMA (2010). Practical information for sponsors during the early phase of an orphan drug application (EMA/710916/2009/Rev 4), 20 January 2010
11. EMA (2009). Procedure for orphan medicinal product designation – general principles (EMA/710915/2009, Rev 5), 20 January 2009
12. Jentges, B. (2010). Regulatory News: ongoing collaboration between European Medicines Agency /U.S. FDA regarding orphan drugs. PDA (<http://www.pda.org/>. Acedido em 09.07.2010)
13. EMA (2010). FDA and EMA agree to accept a single orphan drug designation annual report (EMA/121846/2010), 26 February 2010
14. Heemstra, H.E. et al. (2008). Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities, *Drug Discov Today*
15. EMA (2011). Fee reductions for designated orphan medicinal products (EMA /60514/2011), 15 February 2011
16. Kubackova, K.; Llinares, J. (2009). Protocol Assistance for Designated Orphan Medicinal Products. What have we learned. 10th EPPOSI Workshop, Brussels. October 26-27, 2009

17. UE (2002). Inventário de medidas comunitárias e nacionais de incentivo à investigação, desenvolvimento e à colocação no mercado de medicamentos órfãos, revisão 2002
18. EFPIA (2006). The Innovative Medicines Initiative (IMI). Strategic Research Agenda. *Creating Biomedical R&D Leadership for Europe to Benefit Patients and Society*, 15 September 2006 (Version 2.0). [http://www.efpia.org/4\\_pos/SRA.pdf](http://www.efpia.org/4_pos/SRA.pdf)
19. EFPIA (2007). Medicamentos para a Humanidade. A iniciativa dos medicamentos inovadores, Maio de 2007. [www.imi-europe.org](http://www.imi-europe.org)
20. Webb, D.J. et al. (2006). Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharmacol* 62:3, 264–271
21. Bignami, F. (2010). Committee for Advanced Therapies (CAT): What is relevant to Rare Diseases. 5th European Conference on Rare Diseases 2010. Krakow, Poland, 13-15 May 2010
22. EMA (2010). Orphan medicines in numbers. The success of ten years of orphan legislation (EMA/279601/2010), 3 May 2010
23. Aarum, S., Tsigkod, S. (2010). 10 years of the Orphan Regulation in Europe Conference - The experience up to date, 03 May 2010
24. Westermark, K. (2010). What has changed for drug development? 10 years of Orphan Regulation in Europe Conference, 3-4 May 2010
25. Bignami, F. (2007). Eurordis Survey on orphan drugs availability in Europe. 6th Eurordis Round Table of Companies Workshop. Barcelona, 9 July 2007
26. UE (2008). Proposta de Recomendação do Conselho relativa a uma acção europeia em matéria de doenças raras. COM (2008) 726 final, 11 Novembro 2008
27. Taruscio, D. (2010). Recommendations to support rare diseases research through National Plans and Strategies. Rare Disease Day. Brussels, March 1st 2010
28. Ayme, S. (2010). State of the Arts of Services in Europe: where are the problems? 5th European Conference on Rare Diseases 2010. Krakow, Poland, 13 May 2010
29. UE (2009). Decisão da Comissão que institui um Comité de Peritos da União Europeia em matéria de Doenças Raras (2009/872/CE). JO L 315, 18-21, 2 Dezembro 2009