

**Medicamentos Órfãos,
Abordagem Regulamentar
Europeia e a
Acessibilidade em Portugal**

**Trabalho de Candidatura à
atribuição de Título de Especialista
em Assuntos Regulamentares**

Elaborado por: Patrícia Rodrigues

2011

Índice

	Página
1. Resumo/ <i>Abstract</i>	4
2. Introdução	5
3. Perspectiva histórica	7
4. Abordagem europeia relativa às doenças raras e aos medicamentos órfãos	8
5. Regulamentação relativa aos medicamentos órfãos ao nível da Europa	10
5.1 Designação de medicamentos órfãos – Critérios	12
5.2 Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP)	14
5.3 Incentivos preconizados no Regulamento CE Nº141/2000	14
6 Do pedido de designação ao pedido de AIM	17
6.1 Procedimento comunitário de designação de medicamentos órfãos	17
6.1.1 Registo Comunitário de Medicamentos órfãos	19
6.1.2 Revisão da designação de medicamentos órfãos	19
6.2 Pedido para assistência protocolar	20
6.3 Submissão do relatório anual sobre o desenvolvimento de medicamentos órfãos	22
6.4 Submissão do pedido de AIM	22
7. Dez anos após implementação do Regulamento CE nº141/2000	24
8. Medicamentos órfãos na pediatria	26
9. Acessibilidade aos medicamentos órfãos	27
10. Conclusão	31
11. Referências bibliográficas	32

Glossário

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AUE	Autorização de Utilização Especial
CE	Comissão Europeia
COMP	Comité de Medicamentos Órfãos
CHMP	Comité de Medicamentos Para Uso Humano
EFTA	<i>European Free Trade Association</i>
EM	Estado Membro
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EUROPLAN	<i>European Project for Rare Diseases Nationals Plans Development</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEDRA	Federação das Doenças Raras de Portugal
FI	Folheto Informativo
ICER	Rácio incremental custo-efectividade <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
PC	Procedimento Centralizado
PDCO	Comité Pediátrico
PME	Pequenas e Médias Empresas
PNDR	Plano Nacional de Doenças Raras
PUMA	Autorização de Introdução no Mercado para uso pediátrico
RCM	Resumo das Características do Medicamento

Resumo:

Um medicamento é aprovado como medicamento órfão, quando se destina ao tratamento de doenças que não afectam mais do que 5 em cada 10 000 pessoas, na Europa. Estes medicamentos são apelidados de órfãos já que em condições normais de mercado, não existe interesse no desenvolvimento dos mesmos, devido ao baixo retorno financeiro causado pela raridade. Na Europa, o Regulamento CE nº141/2000 foi um documento chave na política Europeia relativa aos medicamentos órfãos. Tendo em consideração o número de designações e Autorizações de Introdução no Mercado, até à data, este Regulamento é considerado um caso de sucesso. Contudo, este diploma, *per se*, não é suficiente para garantir o acesso aos medicamentos órfãos aprovados.

Palavras-chave:

Medicamentos órfãos, doenças raras, Regulamento CE nº141/2000, acesso

Abstract:

A medicinal product is designated as an orphan drug, if is intend to treat conditions affecting no more that five in 10 000 persons, in Europe. These drugs are called «orphan», as under normal market conditions, there is no interest in developping these medicines, due to low financial return caused by rarity.

Regulation EC nº 141/ 2000 is a key policy document for orphan drugs, in Europe. This regulation can be considered as a sucess case, taking into account the granted designations and Marketing Authorization approved for orphan drugs so far. Despite this EU policy has been heralded as a sucess, yet it was not sufficient to ensure a full access to each authorized orphan drug.

Keywords:

Orphan drugs, rare diseases, Regulation EC nº141/2000, access

1. Introdução

Desde a revolução industrial, verificou-se um aumento significativo do nível de saúde das populações demonstrado entre os vários indicadores que caracterizam o potencial de saúde, pelo aumento da esperança média de vida à nascença. O acesso ao medicamento é um dos factores relevantes, que está subjacente à melhoria do potencial de saúde das populações.

Não obstante os avanços tecnológicos, subsistem, no entanto, algumas doenças para as quais não existe um medicamento aprovado para o seu diagnóstico, prevenção ou tratamento. Estas doenças são designadas como doenças raras. Os medicamentos utilizados no tratamento destas doenças são designados de medicamentos órfãos. Estes são apelidados de órfãos, já que em condições normais de mercado, não existe interesse no desenvolvimento dos mesmos. O baixo retorno do financiamento causado pela raridade da doença faz com que o interesse na “adopção” dos medicamentos utilizados no tratamento das doenças raras seja reduzido.

Na Europa, os medicamentos órfãos destinam-se ao diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de doenças que afectam até 5 em cada 10.000 pessoas.

A literatura refere que existem entre 5.000 a 7.000 doenças raras. Sendo em média descritas 250 novas doenças por ano. [1]

Estima-se que as doenças raras afectam entre 6 a 8% da população, ou seja, entre 27 a 36 milhões de pessoas, na Europa. [2] Em Portugal, de acordo com a FEDRA (Federação das Doenças Raras de Portugal), o número oscila entre os 600.000 a 800.000 doentes afectados pelas doenças raras.

Face ao exposto, apercebe-se, que nas doenças raras conjugam-se vários factores, tais como, o número elevado de doenças raras, o conhecimento limitado em relação às mesmas, estima-se que só para 1.000 das doenças raras existe um conhecimento mínimo [3]. Também se realça o número reduzido de centros especializados, no tratamento destas doenças, e o número reduzido de doentes afectados. Todos estes factores são obstáculos no desenvolvimento dos medicamentos órfãos.

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

abordados alguns factores que condicionam a acessibilidade aos medicamentos órfãos, com especial atenção para a realidade em Portugal.

2. Perspectiva histórica

No que concerne à legislação relativa aos medicamentos órfãos, os Estados Unidos da América (EUA), foram pioneiros através da publicação do *Orphan Drug Act*, em 1983. [2]

No final de 1991, entrou em vigor a legislação afecta aos medicamentos órfãos, em Singapura. [2]

No Japão, os medicamentos órfãos foram alvo de legislação em 1993. Contudo é de referir que este país detém o programa mais antigo no mundo, no âmbito da pesquisa das doenças raras, tendo sido estabelecido em 1972. [2]

Na Austrália, o primeiro diploma relativo aos medicamentos órfãos surge em 1997.

Finalmente, na Europa, o Regulamento CE nº141/2000, é publicado no Jornal Oficial das Comunidades Europeias, em 16 de Dezembro de 1999. Tendo, posteriormente, sido implementado em 28 de Abril de 2000.

Não obstante a publicação do primeiro regulamento, na Europa, ter ocorrido em 1999, é de realçar a implementação de medidas pontuais, por parte dos Estados Membros (EM), que reflectem a existência de iniciativa, ao nível das doenças raras. Por exemplo, em 1990, a Suécia estabeleceu os primeiros centros especializados (*centers of expertise*) em doenças raras, tendo posteriormente estabelecido um centro de informação em 1999. Em 1990, a Dinamarca criou um centro de informação relativo às doenças raras. Em 1997, surge a Orphanet, um portal de informação sobre as doenças raras, em França. [2]

3. Abordagem europeia relativa às doenças raras e aos medicamentos órfãos

De acordo com relatório da *European Union Committee of Experts on Rare Diseases*, publicado em 2011, existem três documentos chave que orientam a política de actuação no que concerne às doenças raras e aos medicamentos órfãos, na Europa. [2]

O Regulamento CE nº141/2000, implementado a 28 de Abril de 2000, define os critérios subjacentes à designação de medicamentos órfãos; os incentivos destinados aos promotores (*sponsors*) de medicamentos órfãos; estabelece um Comité, no seio da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), específico para os medicamentos órfãos, Comité de Medicamentos Órfãos (COMP).

Não obstante o sucesso na implementação deste Regulamento, reflectido pelo número de medicamentos com designação de medicamento órfão e pelo número de Autorização de Introdução no Mercado (A.I.M.) destes medicamentos, este diploma, *per se*, não foi suficiente para garantir a acessibilidade ao medicamento órfão, em cada EM.

Assim, tendo a Comissão Europeia (CE) maior enfoque na acessibilidade aos medicamentos órfãos, surge o segundo documento chave no âmbito da estratégia Europeia, “*The Commission Communication on Rare Diseases: Europe’s challenge*”, adoptado em 11 de Novembro de 2008. Este comunicado tem como principal objectivo aumentar o reconhecimento e a visibilidade das doenças raras, a aplicação de estratégias, ao nível do EM, compatíveis com uma acção coordenada entre os mesmos.

Por último, o terceiro documento chave ao nível da Europa é o “*The council recommendation on an action in the field of rare diseases*”, adoptado em 8 de Junho de 2009. Este documento estipula vários objectivos, entre os quais destacamos: a adopção de um plano de actuação, no âmbito das doenças raras, em cada EM, que deverá estar implementado até ao final do ano de 2013; a harmonização da codificação das doenças raras aquando do registo nas bases de dados existentes em cada EM; promoção da pesquisa relativa às doenças raras. Sublinhe-se que este documento refere a importância da identificação de centros de especialização (*centers of expertise*), no plano nacional. Além disto, encoraja os EM, num esforço conjunto na recolha de informação relativa às doenças raras existentes, na partilha de conhecimento, através da elaboração de normas orientadoras no diagnóstico e na

gestão da doença. Finalmente, promove a participação das associações de doentes no desenvolvimento de políticas de acção. [2]

4. Regulamentação relativa aos medicamentos órfãos ao nível da Europa

Não é pretensão deste trabalho abordar toda a legislação europeia relativa aos medicamentos órfãos. Ao invés, serão abordados os diplomas mais relevantes, no que concerne à política de actuação, em relação aos medicamentos órfãos.

As doenças raras caracterizam-se por vários factores, entre os quais, terem uma baixa prevalência, isto é, afectam um número reduzido de doentes; o número elevado de doenças raras existentes; o conhecimento escasso em relação a estas doenças. A conjugação destes factores faz com que haja um conhecimento limitado em relação ao diagnóstico, tratamento e prevenção das mesmas. E, por conseguinte, surge a necessidade de se conjugarem esforços entre os vários EM, em prejuízo das medidas nacionais escassas. As medidas estabelecidas neste Regulamento, assumem uma escala comunitária, evitando a dispersão dos recursos limitados existentes, promovendo uma partilha de conhecimento num mercado mais vasto possível. [4]

Face à importância deste Regulamento, no desenvolvimento dos medicamentos órfãos, na Europa, justifica que, neste trabalho, se analisem as medidas nele preconizadas. Das quais destacamos: a definição da designação europeia de medicamento órfão, com a consequente criação de um procedimento comunitário de designação de medicamentos órfãos e com a criação do Comité de Medicamentos Órfãos (COMP). Pela sua importância, também serão abordadas os incentivos abrangidos neste Regulamento, tais como: a concessão de autorização comunitária, a assistência protocolar; a redução de pagamento de taxas; a existência de um período de exclusividade de mercado. Sendo a última medida, aquela que na perspectiva da Indústria Farmacêutica, constitui o incentivo com maior impacto.

A interpretação deste Regulamento deverá ser efectuada conjuntamente com outros Regulamentos e normas orientadoras. Tais como, o Regulamento CE nº 847/2000 que clarifica entre vários aspectos: a definição benefício significativo; a definição de medicamento similar; a documentação a ser submetida para cálculo do retorno financeiro. Por sua vez, as normas orientadoras publicadas pela EMA, auxiliam os promotores (*sponsors*), entre vários aspectos, por exemplo; na fundamentação da plausibilidade biológica através da norma orientadora “*Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation*”, ou no cálculo do ponto de prevalência da doença, através da

norma *“Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation”*.

4.1 Designação de medicamentos órfãos - Critérios

O artigo 3º do Regulamento CE nº 141/2000, define o medicamento órfão e, por conseguinte, define quais os critérios subjacentes a tal designação. Estes são:

- o medicamento está indicado no diagnóstico, prevenção ou tratamento, de uma doença que ponha a vida em perigo, ou seja gravemente debilitante, ou seja grave e crónica;
- a plausibilidade médica da indicação proposta para a designação órfã;
- não existir qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção, tratamento da doença, ou caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram da doença.
- a prevalência da doença não poderá ser superior a 5 em cada 10.000 pessoas;

OU

- que é pouco provável que, sem incentivos, a comercialização deste medicamento possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário. [5]

Um dos primeiros critérios a ser considerado pelo promotor (*sponsor*) é a plausibilidade médica da utilização do seu medicamento no diagnóstico, na prevenção ou no tratamento da doença rara. Não obstante a limitação da informação existente, o promotor (*sponsor*) deverá apresentar evidência mínima, para fundamentar o pedido de designação, que não apenas um conceito farmacológico. [6]

Quando o pedido de designação se baseia na raridade da doença, o promotor (*sponsor*) terá de demonstrar aquando da submissão do pedido, que o “ponto de prevalência” da doença está concordante com o estipulado no artigo 3º do Regulamento CE nº141/2000, ou seja, a doença não pode afectar mais do que 5 em cada 10.000 pessoas, na Comunidade Europeia. Este critério assume uma natureza epidemiológica, já que se baseia na estimativa da prevalência, ou muitas vezes designada, como ponto de prevalência da doença. Neste âmbito, a prevalência refere-se a uma proporção, em que no numerador consta o número de pessoas afectadas com a doença, no momento do pedido (ponto de prevalência), e no denominador consta a população da Comunidade Europeia em risco. O cálculo da prevalência está dependente de inúmeros factores que deverão ser considerados pelo promotor. Dos quais realçamos: a natureza da doença; a indicação terapêutica do medicamento órfão; a fonte de informação, entre outros. Por exemplo, no caso de doenças com uma duração inferior a um ano, também deverão ser apresentados os dados relativos à incidência anual da doença. Outro exemplo, se o medicamento proposto à designação

é relativo à prevenção ou diagnóstico de uma doença, a prevalência não diz respeito às pessoas afectadas pela doença, mas sim ao número de pessoas alvo de prevenção ou diagnóstico. Por exemplo, quando os dados que fundamentam a prevalência são recolhidos num EM, ou numa região, ao invés de terem sido recolhidos na Comunidade Europeia, o promotor terá de justificar e validar os pressupostos relativos à extrapolação dos dados para a população da Comunidade Europeia.

Outro dos critérios assume um cariz económico, já que o Regulamento CE nº 141/2000 prevê que também são elegíveis para a obtenção de designação os medicamentos que “sem incentivo, é improvável que o mercado do medicamento comunitário gere o retorno suficiente para justificar o investimento necessário”. O promotor (*sponsor*) deverá apresentar informação certificada por um contabilista registado na Comunidade, por exemplo, sobre as despesas suportadas no decurso do desenvolvimento do medicamento; sobre os dados relativos a subsídios concedidos, a incentivos fiscais concedidos quer na Comunidade, quer em países terceiros; uma declaração e justificação de todas as despesas que o promotor espera incorrer após o pedido de designação; uma declaração e justificação de todas as despesas de produção e comercialização, que o promotor incorreu no passado e espera vir a incorrer nos primeiros 10 anos após a AIM, uma estimativa e justificação do rendimento previsto nos primeiros 10 anos após a autorização.

Por último, o promotor (*sponsor*) deverá comprovar que não existe um método satisfatório de prevenção, diagnóstico ou tratamento da doença rara em causa. Ou em alternativa, no caso de já existir um medicamento órfão aprovado para uma determinada doença rara, o promotor deverá comprovar o pressuposto da existência de benefício clínico significativo. O benefício clínico significativo é definido pelo Regulamento CE nº847/2000 como uma “vantagem clinicamente relevante ou uma contribuição importante para os cuidados do doente”. Este benefício clínico pode traduzir-se num perfil de eficácia mais vantajoso, face a um medicamento órfão já existente, ou na existência de vantagem significativa, no perfil de segurança para a população alvo ou na existência de uma contribuição *major* para o tratamento do doente. Por exemplo, quando se propõe uma nova via de administração que poderá aumentar a aderência do doente ou quando esteja associado a um aumento da qualidade de vida do doente. [7]

As designações baseadas na existência de um benefício clínico significativo são alvo de nova avaliação, por parte do COMP, antes da submissão do pedido de AIM e,

novamente, antes da adopção da opinião, por parte do Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP). [6]

4.2 Criação do Comité de Medicamentos Órfãos (COMP)

O artigo 4º do Regulamento CE nº141/2000 estipula a criação de um Comité, no seio da EMA.

Este comité é composto por um presidente (*chairman*); um membro nomeado por cada um dos 27 EM; um membro nomeado pelos EM EEA- EFTA (Islândia, Liechtenstein e Noruega), sendo a Islândia e o Liechtenstein considerados como membros do COMP sem voto (*non-voting*); três membros representantes das organizações de doentes, nomeados pela CE; três membros nomeados pela CE, através de recomendação da EMA; um membro representante da CE e por cinco observadores.

É de realçar que o COMP foi o primeiro Comité científico da EMA a incluir representantes de associação de doentes. [8] A primeira reunião deste Comité ocorreu em Abril de 2000.

Entre as várias atribuições do COMP incluem-se: a avaliação e revisão dos pedidos de designações de medicamentos destinados para o tratamento de doenças raras; aconselhamento da CE, na criação e desenvolvimento da política de actuação, em relação aos medicamentos órfãos; assistência à CE, na concepção de novas normas orientadoras e assistência no intercâmbio da CE, ao nível internacional, no que concerne aos medicamentos órfãos.

4.3 Incentivos preconizados no Regulamento CE Nº141/2000

Este Regulamento prevê que a concessão da designação de medicamentos órfão, permita o acesso a um conjunto de incentivos abaixo descritos:

- 4.3.1. Acesso directo ao procedimento centralizado (PC), no âmbito da avaliação do pedido de AIM;
- 4.3.2. Acesso a assistência protocolar por parte da EMA;
- 4.3.3. Redução ou isenção no pagamento de taxas regulamentares;
- 4.3.4. Período de exclusividade no mercado da Comunidade Europeia;
- 4.3.5. Acesso a apoios à investigação no âmbito dos programas comunitários específicos.

4.3.1. Acesso directo ao procedimento centralizado (PC), para avaliação do pedido de AIM

A partir da implementação do Regulamento CE nº726/2004, todos os pedidos de AIM relativos a medicamentos com designação de medicamento órfão são obrigatoriamente avaliados, através do PC. O que representa o acesso a um mercado único na UE, já que em caso de aprovação por parte da CE, o medicamento fica aprovado em 29 países (27 EM e na Noruega e Islândia).

4.3.2. Acesso a assistência protocolar por parte da EMA

O promotor de um medicamento com designação de órfão beneficia de apoio da EMA, no que concerne ao respectivo plano de desenvolvimento.

4.3.3. Redução ou isenção no pagamento de taxas regulamentares

A EMA concede uma redução ou isenção no pagamento de taxas regulamentares. A percentagem de redução/isenção, no pagamento das taxas está dependente do montante anual do financiamento atribuído pela CE.

Tabela nº 1 – Isenção ou (%) de redução no pagamento de taxas regulamentares, atribuído pela EMA, desde 1 Abril de 2011.

Taxas	Promotor	Isenção ou (%) de redução no pagamento das taxas
Assistência protocolar inicial e <i>follow up</i> .	PME	Isenção
	Restantes promotores	Redução de 75%
Inspecções pré-Autorização	Todos os promotores	Isenção
Pedido de AIM	PME	Isenção
	Todos os promotores	Redução de 10%
Actividades regulamentares anuais, incluindo taxas anuais, no primeiro ano após obtenção da AIM.	PME	Isenção

4.3.4. Exclusividade no mercado na Comunidade Europeia

O artigo 8º do Regulamento CE nº141/2000 prevê a concessão de um período de exclusividade durante 10 anos, após a obtenção da AIM, no âmbito da Comunidade Europeia. É de realçar que a exclusividade de mercado limitar-se-á à indicação terapêutica em relação à qual a designação de medicamento órfão tenha sido atribuída. Assim, não poderá ser aceite outro pedido de AIM ou um pedido de extensão relativo a uma AIM já existente, em relação a um medicamento similar com a mesma indicação terapêutica na Comunidade Europeia, num período de 10 anos.

Contudo, o mesmo Regulamento prevê condições de excepção a este período de exclusividade, nomeadamente, se o Titular de AIM do medicamento órfão manifestar o

seu consentimento; se o Titular de AIM do medicamento órfão for incapaz de abastecer o mercado, em quantidade suficiente ou caso haja sido demonstrado por um promotor, benefício clínico significativo face ao medicamento órfão aprovado.

Também está prevista uma redução do período de exclusividade, se no final do quinto ano de comercialização, se verificar que os requisitos subjacentes à designação de medicamento órfão já não observados. Neste caso, prevê-se uma redução no período de exclusividade no mercado para 6 anos.

4.3.5. Acesso a apoios à investigação no âmbito dos programas comunitários específicos

A CE apoia a pesquisa das doenças raras através dos programas *Framework Programs for Research and Technological Development*.

A pesquisa das doenças raras é abordada como uma das prioridades no âmbito do European Framework Programmes for Research and Technological Development (FP), desde 1990. [3]

5. Do pedido de designação ao pedido de AIM

No caso dos medicamentos órfãos, do ponto de vista regulamentar, desde o pedido de designação até ao respectivo pedido de AIM, são identificadas as etapas abaixo descritas:

- Pedido de designação de medicamento órfão. Regra geral, devido à limitação de informação existente à data, é um processo baseado em pressupostos;
- Pedido de assistência protocolar. Um processo científico, com carácter facultativo, que visa a optimização de recursos;
- Submissão do relatório anual sobre o desenvolvimento dos medicamentos órfãos.
- Pedido de AIM, um processo caracterizado pela demonstração de evidência. [10]

5.1 Procedimento comunitário de designação de medicamentos órfãos

Na Europa, se um promotor (*sponsor*) pretender comercializar um medicamento órfão, terá de submeter à EMA, um pedido de designação. O promotor (*sponsor*) obrigatoriamente, estabelecido na Comunidade, poderá submeter este pedido, em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento, contudo deverá ocorrer antes da submissão do respectivo pedido de AIM.

O promotor (*sponsor*) terá de submeter um pedido de designação, para cada indicação “órfã” pretendida. Por exemplo, caso seja pretendida a designação para o tratamento e prevenção da mesma doença rara, dois pedidos distintos deverão ser submetidos à EMA.

Caso o promotor (*sponsor*) pretenda uma nova indicação “órfã”, para um medicamento órfão já aprovado, deverá submeter um novo pedido designação para a nova indicação “órfã”.

O pedido de designação engloba: uma fase de pré-submissão, de carácter facultativo, a submissão do pedido, seguida da fase de validação. Após a validação do pedido, segue-se a fase de avaliação, por parte do COMP. Este processo culmina com a decisão por parte da CE.

Antes da submissão do pedido, a EMA confere ao promotor (*sponsor*) a possibilidade de realização de uma reunião pré-submissão. Estas reuniões são facultativas e permitem uma “pré-validação” do pedido, permitindo aferir a robustez da fundamentação do pedido.

No que concerne à submissão, o promotor (*sponsor*) deverá notificar a EMA, com uma antecedência mínima de 2 meses, da sua intenção de submeter um pedido de designação. Através do website da EMA, o promotor (*sponsor*) toma conhecimento das datas de submissão possíveis, previstas num período de, aproximadamente de 1 ano.

Cabe à EMA a validação do processo. Após a recepção de um pedido, são nomeados entre 1 a 2 membros da CE. Se durante a validação, for detectada a necessidade de informação complementar é facultado ao promotor um período de 3 meses para a submissão da informação em falta.

Após a validação, segue-se a fase de avaliação. Cabe ao COMP, avaliar os pedidos de designação. O Regulamento CE nº141/2000 prevê um período de avaliação de 90 dias.

Na realidade, tendo por base o relatório anual da EMA, no ano de 2010, o COMP demorou, em média 68 dias, na avaliação de um pedido de designação.

Regra geral, a avaliação da designação está concebida para que cada pedido de designação seja analisado no âmbito de 2 reuniões do COMP. [9]

A avaliação pressupõe a elaboração de um relatório efectuado por um membro do COMP e por membro coordenador da EMA.

É com base neste relatório, que incidirá a discussão dos membros do COMP, no D30. Já nesta reunião, o COMP poderá emitir uma opinião positiva. Regra geral, revela-se necessário, a clarificação de vários pontos, sendo para o efeito elaborada uma lista de questões que será enviada para o promotor (*sponsor*). As respostas do promotor (*sponsor*) são avaliadas no âmbito da reunião do COMP seguinte, que coincide com o D60. Na eventualidade, de permanecerem questões por clarificar, estas deverão ser clarificadas no D90. [10]

O processo de avaliação termina com a opinião do COMP, que é publicada no website da EMA, desde 21 de Março de 2002. [11] Na falta de consenso, a opinião é obtida por maioria de 2 terços dos seus membros, isto é, por 22 membros, desde 1 de Janeiro de 2007.

Caso o COMP emita uma opinião positiva, o promotor (*sponsor*) terá de aguardar 30 dias pela publicação da decisão por parte da CE.

Se o COMP emitir uma opinião negativa, o promotor (*sponsor*) poderá apresentar à EMA, um pedido de recurso, num prazo de 15 dias. Se este pedido for deferido, o promotor (*sponsor*) dispõe de 90 dias, para apresentar a sua fundamentação. Com base, na informação submetida no recurso, o Comité emite uma nova opinião, de igual forma, a CE publicará a respectiva decisão, num prazo de 30 dias.

Na eventualidade do promotor (*sponsor*) desistir do recurso, o COMP publicará a sua opinião inicial.

Caso o promotor (*sponsor*) percepcione que a opinião do COMP possa ser negativa, antes da publicação da opinião, ou seja, até ao final da reunião deste Comité, o promotor poderá retirar o pedido, facultando a possibilidade ao promotor (*sponsor*) de re-submeter o pedido com informação adicional relevante.

Tabela nº 2 - Visão geral do status dos pedidos de designação de medicamentos órfãos, desde Abril de 2000 [1]

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Total
Number of applications submitted for orphan drug designation	72	83	80	87	108	118	104	126	119	164	174	1,235
Number of positive opinions issued by the COMP	26	64	43	54	75	88	81	97	86	113	123	850
Number of decisions made by the EC	14	64	49	55	72	88	80	98	73	106	130	829
Number of final negative opinions issued by the COMP	0	1	3	1	4	0	2	1	1	2	2	17
Number of withdrawals	6	27	30	41	22	30	20	19	31	23	48	297

É de realçar que tendo em vista a optimização dos pedidos de designação submetidos pelo promotor (*sponsor*), existe um formulário do pedido de designação, comum entre a EMA e a FDA, desde Novembro de 2007. [1]

5.1.1 Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos

Caso a decisão da CE determine a concessão da designação, este processo culmina com a inclusão do medicamento, na base de dados, no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos.

Um medicamento órfão deixará apenas de constar neste Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, nas seguintes circunstâncias:

- a pedido do promotor;
- se o medicamento não permanecer enquadrado nas condições previstas no artigo 3º do Regulamento CE nº141/2000, antes da submissão do pedido de AIM;
- no final do período de exclusividade do mercado.

5.1.2 Revisão da designação de medicamento órfão

A designação de medicamento órfão poderá ser alvo de um processo de revisão. Cabe ao COMP, avaliar se o medicamento ainda cumpre com os pressupostos estipulados no artigo 3º do Regulamento CE nº 141/2000, subjacentes à obtenção da designação. Regra geral, ocorre no final do quinto ano de comercialização do medicamento órfão. O resultado da avaliação do COMP, tem impacto no período de exclusividade, concedido aquando da aprovação da designação, podendo este manter-se inalterado ou reduzido para 6 anos.

Caso um EM, suspeite que um medicamento deixou de cumprir os requisitos subjacentes à designação de medicamento órfão, deverá informar a EMA, para que seja iniciado o processo de revisão. Este processo é composto por 2 etapas.

Na primeira etapa, o COMP analisa os argumentos apresentados quer pelo EM, quer pelo promotor. Se após a avaliação, o COMP determinar que o critério inicial de designação é cumprido, o medicamento manterá a designação e, por conseguinte, o período de exclusividade fica inalterado. Contudo, se o COMP determinar que o critério inicial de designação já não está a ser observado, esta avaliação transita para uma segunda etapa.

No âmbito da segunda etapa, o COMP avalia se o outro, dos critérios iniciais, está concordante com o disposto no Regulamento. Caso nenhum dos critérios iniciais seja cumprido, o medicamento é retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, com a consequente restrição do período de exclusividade do mercado para 6 anos.

Se após a avaliação do COMP, for decidido que o medicamento mantém a designação, o período de exclusividade não será alterado. Ocorre também que o medicamento em causa, não será alvo de nova reavaliação, até ao fim do período de exclusividade do mercado.

O primeiro medicamento órfão a ser alvo da revisão da designação, foi o medicamento Vpriv (velaglucerase alfa) utilizado no tratamento da doença de Gaucher. A revisão de designação foi efectuada, aquando da submissão do pedido de AIM, tendo este medicamento mantido a designação. [12]

5.2 Pedido para assistência protocolar

O artigo 6º do Regulamento CE nº141/2000 prevê que o promotor (*sponsor*) de um medicamento órfão beneficie de assistência protocolar. Esta assistência protocolar é

uma forma de aconselhamento científico, proporcionado pela EMA. Para as PME, esta assistência protocolar é gratuita, para os restantes promotores (*sponsors*) está prevista uma redução de 75% no pagamento da respectiva taxa.

À semelhança dos outros medicamentos, a realização de ensaios clínicos e dos estudos não clínicos, é também uma etapa crucial, no desenvolvimento dos medicamentos órfãos. Contudo, face aos constrangimentos associados às doenças raras, esta etapa assume uma importância especial, nestes medicamentos. [10]

A raridade destas doenças, também traz desafios à concepção e realização de ensaios clínicos e estudos não-clínicos. Entre os quais destacamos: a reduzida dimensão da amostra; a dificuldade de recrutamento dos doentes dada a ampla distribuição dos mesmos; a escolha do desenho adequado do estudo, já que a aplicação de um desenho clínico convencional poderá não ser exequível no caso dos medicamentos órfãos e a dificuldade na escolha dos marcadores adequados. Curiosamente, de acordo com os dados da EMA, 51% dos medicamentos órfãos aprovados, destinam-se ao tratamento de doenças raras com uma prevalência inferior a 1 em cada 10 000 doentes, na Europa. [1]

No caso particular dos medicamentos órfãos, aquando da concepção destes estudos o promotor (*sponsor*) também deverá ter em consideração, os critérios subjacentes à designação. Por exemplo, no caso de medicamentos que obtiveram a designação com base no pressuposto da existência de benefício clínico significativo, o desenho dos estudos clínicos deve fundamentar esse mesmo benefício. [10]

Face ao previamente exposto, percebe-se a razão pela qual no âmbito do relatório do COMP relativo aos 5 anos de implementação do Regulamento CE N°141/2000, refere a assistência protocolar, como fundamental e crítica no desenvolvimento dos medicamentos órfãos, especialmente no que concerne à investigação clínica. [9] [10]

Este aconselhamento incide sobre os aspectos relativos à qualidade, à documentação não-clínica e clínica. Este aconselhamento também poderá consistir numa clarificação em relação a certas normas orientadoras.[13]

5.3 Submissão do relatório anual sobre o desenvolvimento dos medicamentos órfãos

Desde a concessão da designação de medicamento órfão até à submissão do respectivo pedido de AIM, o promotor deverá submeter à EMA um relatório anual, por cada designação aprovada, tal como estipulado no artigo 5º do Regulamento CE nº 141/2000.

Com este relatório o promotor deverá facultar à EMA, um sumário do estado de desenvolvimento do medicamento.

Estes relatórios deverão ser submetidos 2 meses antes de perfazer um ano da obtenção da designação. Caso o medicamento tenha sido designado, simultaneamente nos EUA e na Europa, o relatório poderá ser submetido às duas Agências, no último dia de Fevereiro, no qual se celebra o dia mundial da doença rara. [9]

A EMA disponibiliza uma norma orientadora “*Note for guidance on the format and content of the annual report on the state of development of an orphan medicinal product*”, que clarifica qual a informação e em que moldes deverá ser disponibilizada pelo promotor (*sponsor*), no âmbito do relatório anual.

5.4 Submissão do pedido de AIM

A partir de 20 de Novembro de 2005, com a implementação do Regulamento CE nº726/2004, os pedidos de AIM relativos a medicamentos órfãos são obrigatoriamente avaliados ao abrigo do PC. Como tal, a AIM concedida pela CE, ao abrigo do PC é válida em 29 países, ou seja nos 27 EM e também na Noruega e na Islândia.

Neste trabalho, não se pretende detalhar o PC, ao invés serão referenciadas algumas considerações e características específicas da avaliação dos medicamentos órfãos.

Aquando da submissão, o pedido de AIM de um medicamento órfão, deve apenas abranger a indicação terapêutica associada à designação de medicamento órfão. O mesmo pedido de AIM não poderá englobar indicações “órfãs” e “não-órfãs”. Assim, para os medicamentos com AIM aprovada, não será possível efectuar uma extensão ao pedido de AIM para englobar a indicação “órfã”.

No decurso da avaliação da AIM, o COMP avalia novamente a designação, paralelamente, com a avaliação realizada pelo CHMP. [13]

Após a recepção de uma notificação válida, a EMA emite a sua opinião, findos 210 dias, prazo que não contempla as «*clock stops*». O artigo 14(9) do Regulamento CE nº 726/2004 prevê um processo de avaliação acelerada «*fast track*», que decorre num

período de 150 dias. Estando este procedimento previsto, no caso do requerente demonstrar que o seu medicamento se destina ao tratamento de uma doença crónica ou gravemente debilitante considerada potencialmente mortal e cujos doentes não possam ser satisfatoriamente tratados com um medicamento autorizado.

Face às características inerentes às doenças raras, pode ser expectável que o requente não consiga submeter toda a informação necessária, sendo para o efeito concedida uma aprovação em circunstâncias excepcionais, ao abrigo do artigo 14º(8) do Regulamento CE nº 726/2004, estando sujeita a uma reavaliação anual. Também poderá ser concedida uma AIM condicionada ao abrigo do artigo 14º(7) do Regulamento CE nº 726/2004. Estas AIMS destinam-se a doenças para as quais não existe um medicamento aprovado. Face aos dados apresentados, a relação benefício-risco é considerada favorável, contudo a manutenção da AIM está condicionada à apresentação de dados adicionais.

6. Dez anos após implementação do Regulamento CE nº141/2000

O regulamento CE nº 141/2000 define com o objectivo principal a “criação de incentivos à investigação, desenvolvimento e introdução de medicamentos designados como medicamentos órfãos”.

Com base nos dados facultados pela EMA, em relação aos pedidos de designação aprovados e com base no número de AIM de medicamentos órfãos é legítimo considerar este Regulamento, como um caso de sucesso.

Até ao final do ano de 2010, foram avaliados 1235 pedidos de designação, dos quais 850 obtiveram uma opinião positiva. [1] Observa-se um aumento no número de pedidos de designação submetidos desde de 2000. Só no ano de 2010, foram submetidos 174 pedidos de designação. [1] A maioria das designações aprovadas é relativa a medicamentos que afectam menos de 1 em cada 10 000 pessoas na Europa. [1]

No que respeita à aprovação da AIM, a CE aprovou 63 medicamentos órfãos, até ao final de 2010. [1] Dos quais 51%, estão indicados no âmbito de doenças raras que afectam menos de 1 em cada 10 000 doentes. Do total das AIM obtidas, 38 % são relativas a AIM concedidas em circunstâncias excepcionais e apenas 6% são AIM condicionadas.

Tanto ao nível dos pedidos de designação, como no número de AIMS aprovadas, as doenças oncológicas são as que despertam maior interesse por parte da Indústria Farmacêutica.

O tempo médio entre a aprovação da designação e a concessão da AIM foi de 2,8 anos, o que poderá traduzir que alguns medicamentos obtiveram a designação já numa fase avançada do desenvolvimento do medicamento. [1]

Também se poderá alegar sucesso na implementação de um dos benefícios propostos em sede do Regulamento CE nº141/2000, a assistência protocolar. Já que de acordo com a EMA, dos 63 medicamentos aprovados até ao final de 2010, 46% tinham recebido assistência protocolar. [1]

Tabela 3 – Perspectiva das diferentes parte envolvidas, antes e 10 anos após a implementação do Regulamento CE nº141/2000 [14]

Perspectiva	Antes do Regulamento CE nº 141/2000	10 anos após a implementação do Regulamento CE nº 141/2000
Doentes	Número reduzido de medicamentos aprovados no tratamento de doenças raras	63 medicamentos aprovados no tratamento de doenças raras 850 pedidos de designação de medicamentos órfãos aprovados
Promotores/ Requerentes	Os promotores provêm da Indústria Farmacêutica caracterizada como Big Pharma	Os promotores provêm da Indústria Farmacêutica caracterizada como PME. Cerca de 2/3 dos pedidos de designação de medicamentos órfãos foram submetidos por PME .
Regulamentar	Uma AIM válida em cada EM, por cada pedido de AIM.	Uma AIM válida nos 29 países, por cada pedido de AIM.

7. Medicamentos órfãos na pediatria

Neste trabalho, é apenas efectuada uma breve alusão aos medicamentos órfãos para uso pediátrico. Infelizmente, as crianças também sofrem com as doenças raras. Entre 15 a 20% das doenças raras, só afectam crianças e 55% das doenças raras afectam adultos e crianças. [15]

O Regulamento CE nº1901/2006 tem por objectivo a promoção da investigação e desenvolvimento de medicamentos ajustados às necessidades de crianças até aos 17 anos. Entre as principais medidas previstas neste regulamento, realçamos: a implementação de um comité próprio (PDCO); a obrigatoriedade de investigação pediátrica para todos os novos medicamentos desenvolvidos para adultos e com potencial para serem desenvolvidos em crianças, prevendo para tal, uma extensão de 6 meses no certificado suplementar de protecção; a criação de um novo tipo de autorização (PUMA) que confere 10 anos de protecção para os medicamentos sem protecção da patente; contribuição de financiamento pelo MICE (investigação sobre medicamentos para crianças) e a criação de um inventário sobre as lacunas de medicamentos para crianças.

Os medicamentos órfãos, também, foram considerados neste regulamento pediátrico. Assim, para estimular o desenvolvimento de medicamentos órfãos para uso pediátrico, este regulamento prevê um período de 2 anos adicional ao período de exclusividade de mercado de 10 anos, previsto no Regulamento CE Nº141/2000. Este período adicional só é conferido, se no âmbito de um pedido de AIM de um medicamento órfão, forem incluídos resultados baseados num plano de investigação pediátrica aprovado. [16]

Se na avaliação do pedido de AIM, os dados obtidos no plano de investigação pediátrica, não fundamentarem a aprovação de uma indicação pediátrica, mas se estes dados forem referidos no RCM e FI. Também haverá lugar a um período exclusividade adicional de 2 anos. [16]

8. Acessibilidade aos medicamentos órfãos

No âmbito deste trabalho abordamos os factores mais relevantes que condicionam a criação de condições necessárias, para que o acesso (acto de utilização) aos medicamentos órfãos possa ocorrer, idealmente, numa situação de equidade. Este trabalho não tem a ambição de efectuar uma análise detalhada destes condicionalismos já que seguramente, *per se* constituiriam tema para outros trabalhos.

À semelhança do que ocorre para outras doenças, o diagnóstico de uma doença é o primeiro passo para o acesso ao medicamento. Nas doenças raras, o tempo necessário para o diagnóstico é um factor limitante. Um estudo realizado pela Eurordis refere que 25% dos inquiridos teve de esperar entre 5 a 30 anos, entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo da doença. [17] O atraso ou mesmo a inexistência de um diagnóstico da doença rara, dever-se-á a vários factores, tais como, o conhecimento limitado em relação às doenças raras. Estima-se que existe um conhecimento limitado, só para 1000 das doenças raras descritas. Relembramos, que a literatura refere a existência de 5000-7000 doenças raras. Acresce o conhecimento limitado dos profissionais de saúde em relação a estas doenças. Salientamos que uma das estratégias do Plano Nacional das Doenças Raras assenta na formação dos profissionais de saúde. [17] A falta de uniformização da codificação das doenças raras, dificulta a partilha de informação. Por outro lado, o número reduzido de centros especializados no tratamento das doenças raras é um factor condicionante da acessibilidade. Salientamos que uma das iniciativas a nível europeu passa pela criação de uma rede de centros de referência, que favorece a partilha de registos relativos às doenças, a partilha de informação e conhecimento, das práticas clínicas.

As etapas existentes entre o desenvolvimento dos medicamentos órfãos até à atribuição da respectiva AIM também condicionam o acesso aos medicamentos órfãos. Saliente-se que o Regulamento CE nº 141/2000 implementou um conjunto de medidas e incentivos, que tiveram um contributo fundamental para o aumento do nº de designações e AIMS para os medicamentos órfãos. Até ao final de 2010, foram aprovadas 850 designações e 63 AIMS.

Antes da obtenção da AIM, o acesso aos medicamentos órfãos não fica comprometido, já que através do uso compassivo, contemplado no Regulamento CE nº726/2004, prevê-se a disponibilização de um medicamento a um grupo de doentes que sofram de uma doença crónica ou gravemente debilitante ou de uma doença potencialmente fatal

e cujos doentes não possam ser satisfatoriamente tratados com alternativas existentes no mercado. Em Portugal, ao abrigo do artigo 39º do Decreto de Lei nº46/2004, após a conclusão de um ensaio clínico, o medicamento deve, até à sua AIM, ser disponibilizado pelo promotor ao participante, desde que o investigador considere a sua utilização indispensável e não existam alternativas no mercado. O estudo Alcimed identifica a França, seguida de Portugal, como os países, com maior acesso aos medicamentos órfãos com base no uso compassivo. [18]

Também está prevista a utilização de medicamentos através da Autorização Especial de Utilização (A.U.E), podendo este ser utilizados sem AIM, desde que possuam provas preliminares de benefício clínico, e que se comprove que se destinam a resolver problemas sem alternativa terapêutica.

A CE refere que não obstante o sucesso da política Europeia em relação aos medicamentos órfãos, reconhece que nem todos os EM garantem a mesma acessibilidade aos medicamentos órfãos aprovados [19], ou seja, de uma forma equitativa e no mesmo horizonte temporal.

Observa-se que após a aprovação da AIM, existem questões do foro nacional, tais como, o nível de restrição na dispensa ao público destes medicamentos, a atribuição de preço e financiamento público e o respectivo tempo de avaliação do preço e comparticipação destes pedidos.

No que concerne à classificação da dispensa ao público, embora o primeiro nível de classificação seja atribuído a nível europeu, os níveis seguintes são decididos, no plano nacional, aquando da aprovação da *blue box*.

Em Portugal, o nível de classificação de dispensa ao público atribuído a um determinado medicamento, condiciona a atribuição do preço e o respectivo tipo de avaliação para a concessão de financiamento público. Assim, o pedido de financiamento poderá ser avaliado através de um processo de comparticipação ou de avaliação prévia, ao abrigo do Decreto de Lei nº 118/92 alterado pelo Decreto de Lei nº129/2005 e do Decreto de Lei nº195/ 2006, respectivamente.

A acessibilidade aos medicamentos órfãos está associada à decisão nacional de atribuição de preço e comparticipação. O estudo Alcimed refere que a atribuição de financiamento público como o factor crucial na acessibilidade. [18]

O processo de decisão de financiamento de um medicamento passa pela comparação entre os custos incrementais face aos benefícios incrementais associados a uma nova tecnologia. [20] Pretende-se comparar o rácio custo-efectividade das 2 alternativas. Os benefícios incrementais são normalmente definidos em termos de ganho de saúde, quer através de uma medida custo por ano de vida ganho com qualidade QALY ou pelo resultado clínico relevante para a doença em causa. [20]

No caso dos medicamentos órfãos, a raridade da doença, faz com que a evidência em relação ao perfil de segurança e eficácia, seja limitada. Como tal, um ponto crucial num pedido de financiamento para um medicamento órfão é a medição da efectividade do tratamento. [21] A medição desta efectividade traduz-se num valor ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) que é elevado e impreciso. [21] O maior impacto da raridade da doença incide na medição da efectividade. Devido ao número reduzido de doentes envolvidos nos ensaios clínicos, é mais complicado efectuar projecções dos resultados obtidos, que nos permitam estimar os benefícios a longo termo. O que aumenta a incerteza no âmbito da decisão de financiamento [21].

Ao elevado custo associado ao tratamento com medicamento órfão, por doente, contrapõe-se o baixo número de doentes afectados, dado que se tratam de doenças de baixa prevalência. Por conseguinte, como regra geral, têm um impacto limitado no orçamento da saúde. [21]

Como se tratam de doenças, para as quais existe uma falta de tratamento específico, a avaliação do financiamento destes medicamentos, não deverá apenas fundamentar-se no rácio incremental custo-efectividade, mas também em valores não económicos, como o direito a um tratamento adequado. [21]

Para além dos moldes em que é realizado o pedido de financiamento, o tempo necessário à decisão de financiamento é também um factor que condiciona a acessibilidade.

Em Portugal, de acordo com um estudo promovido pela Exigo, refere que no período entre 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2009, foram observadas dificuldades de acessibilidade aos medicamentos com novas moléculas ou com novas indicações, estando estas dificuldades agravadas, no caso de medicamentos órfãos de uso hospitalar. Este estudo perspectiva uma tendência para dificuldades acrescidas de acessibilidade para os medicamentos órfãos, estimando que, se as condições actuais se mantiverem no futuro, o tempo mediano até financiamento para os medicamentos órfãos seja de 688 dias/ 22,6 meses. [22]

Por último, no que refere à acessibilidade, aborda-se a importância da elaboração e implementação de planos nacionais. A implementação do plano nacional das doenças raras assume tal importância, que ao nível europeu, foi estabelecido o *European Project for Rare Diseases National Plans Development* (EUROPLAN), cujo principal objectivo é auxiliar os EM no desenvolvimento e implementação dos planos nacionais. Em 2004, a França foi pioneira na criação e implementação de um plano para as doenças raras, na Europa. [2]

Em Portugal, a Direcção Geral da Saúde publicou em Julho de 2008, um documento designado de Plano Nacional de Doenças Raras (PNDR) um documento que planeia as estratégias a desenvolver, ao nível nacional, no âmbito das doenças raras no triénio 2008-2010. O PNDR têm como objectivos gerais, melhorar a resposta às necessidades de saúde não satisfeitas dos doentes com doenças raras e das suas famílias e criar as condições para melhorar a acessibilidade destes doentes aos cuidados de saúde. [17] Face à diversidade das doenças raras, este plano tem 3 eixos principais de actuação: estratégias de intervenção; de formação e de colheita e análise da informação. [17]

Conclusão

Com base no nº de designações aprovadas e no nº de medicamentos órfãos existentes, até ao final do ano de 2010, ou seja, 850 e 63, respectivamente, conclui-se que a implementação do Regulamento CE nº 141/2000, tendo sido, ao longo de 10 anos, um caso de sucesso.

Contudo, observa-se ainda que existem algumas metas a serem transpostas, no âmbito das doenças raras, entre as quais realça-se a necessidade de desenvolvimento de mais medicamentos, já que a maioria expressiva das doenças raras, que se estimam entre 5000 a 7000, permanecem sem tratamento aprovado, [1] e a criação de condições para promover a utilização de medicamentos órfãos já aprovados, em condições de equidade. Salienta-se que a CE reconhece que nem todos os EM garantem o acesso a todos os medicamentos órfãos aprovados [19].

Entre os vários condicionalismos abordados neste estudo, a aprovação de financiamento público dos medicamentos órfãos e o respectivo tempo de avaliação, são os factores chave, no que concerne à acessibilidade, tal como referido no estudo Alcimed.

Na resolução dos problemas, destacam-se algumas das propostas referidas no documento *Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Fórum*. Por exemplo, otimizar a utilização das bases de registos das doenças existentes para recolha de dados, que permitam comprovar a efectividade dos medicamentos órfãos, num pedido de financiamento, a comunicação e partilha de informação entre o COMP e CHMP, da EMA, que avaliam os pedidos de designação e os pedidos de AIM, respectivamente e os decisores do pedido de financiamento [20-21] e nos casos em que é mais difícil comprovar a efectividade, sugere-se a atribuição de um preço e financiamento condicionado a uma reavaliação anual, com base nos dados de efectividade recolhidos em bases de dados, ao nível europeu.

Nota: A redacção deste trabalho foi elaborada ao abrigo do acordo ortográfico antigo.

Referências Bibliográficas:

1	The Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines Agency Scientific Secretariat, European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives, NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY , VOLUME 10 MAY 2011 341
2	Joint Action to Support the Scientific Secretariat of the Rare Diseases Task Force/ European Union Committee of Experts on Rare Diseases (Nº 2008 22 91) 2011 REPORT ON THE STATE OF THE ART OF RARE DISEASE ACTIVITIES IN EUROPE OF THE EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES PART I : OVERVIEW OF RARE DISEASE ACTIVITIES IN EUROPE AND KEY DEVELOPMENTS IN 2010
3	Doc. Ref. EMEA/290072/2007, London, 3 July 2007 «Orphan drugs and rare diseases at a glance».
4	REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL, of 16 December 1999, on orphan medicinal products - Official Journal of 22. 1. 2000 the European Communities
5	«Procedure for orphan medicinal product designation – general principles» EMA/710915/2009, Rev 5, 20 January 2009,
6	EMA/COMP/15893/2009 Final, 2 March 2010 «Recommendation on elements required to support the medical plausibility and the assumption of significant benefit for an orphan designation»
7	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».
8	EMA/291560/2010, 19 May 2010 «Ten years of orphan medicines legislation in Europe» - European Medicines Agency reviews success and looks ahead 10 years of the Orphan Regulation in Europe Conference, 3-4 May 2010
9	Doc. Ref. EMEA/35218/2005 Final, COMP REPORT TO THE COMMISSION IN RELATION TO ARTICLE 10 OF REGULATION 141/2000 ON ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS
10	Rashmi R Shah «Regulatory framework for the treatment of orphan medicines»
11	Doc Ref: EMEA/D/7426/02 Press release – EMEA publishes first Summaries of Opinions for designated orphan medicines
12	EMA/COMP/433831/2010, 10 September 2010 «Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation»
13	EMA-H-4260-01-Rev. 6, May 2010, «European Medicines Agency Guidance for Companies requesting Scientific Advice and Protocol Assistance»
14	Kerstin Westermarck EMA presentation «The Implementation of the EU Orphan Regulation – What has changed for drug development?»
15	Paediatric Team, Scientific Advice, Paediatrics & Orphan Drugs Sector, EMEA, 2007
16	REGULAMENTO (CE) N.O 1901/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 12 de Dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004
17	Direcção-Geral da Saúde - PROGRAMA NACIONAL para DOENÇAS RARAS (PNDR), Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras, Julho 2008
18	Alcimed «Study on orphan drugs»
19	COM(2008) 679 final, COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT, THE COUNCIL, THE EUROPEAN ECONOMIC AND SOCIAL COMMITTEE AND THE COMMITTEE OF THE REGIONS, On Rare Diseases: Europe's challenges

20	James W. Dear «Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products», British Journal of Clinical Pharmacology, DOI:10.1111/j.1365-2125.2006.02654.x
21	Drummond Michael «Challenge in the economic evaluation of orphan medicines» Pharmaceutical Policy Eurohealth Vol 14 °2
22	Jorge Félix «Financiamento Público dos Medicamentos em Portugal: Acessibilidade medicamentos com novas moléculas ou novas indicações terapêuticas» Exigo estudo promovido pela APIFARMA Abril 2010
23	COMMUNICATION FROM THE COMMISSION Guideline on aspects of the application of Article 8(2) of Regulation (EC) No 141/2000: Review of the period of market exclusivity of orphan medicinal products Brussels, 17.9.2008, C(2008) 4051 final
24	EMA SOP« Review of orphan designation criteria at the time of granting/varying a marketing authorisation»
25	Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum -Improving access to orphan medicines for all affected EU citizens
26	COMP/436/01 «Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation» (Final – adopted March 2002)
27	Doc. Ref. EMEA/422264/2006 «Note for Sponsors of Orphan Medicinal Products regarding Enlargement of the European Union»
28	EMA/60514/2011, 15 February 2011 - «Fee reductions for designated orphan medicinal products»
29	EMA/306870/2011, 28 June 2011 Office of the Executive Director «Annual report 2010» Adopted by the Management Board in June 2011.
30	EMA/229775/2011, 4 April 2011 «Procedural advice on fee reductions for designates orphan medicinal products»
31	EMA/710917/2009/Rev 5, 20 January 2009, General information for sponsors of orphan medicinal products
32	EMA/710916/2009/Rev 5, 28 October 2010 «Practical information for sponsors during the early phase of an orphan drug application».
33	EMA/COMP/189/2001 Rev. 2, 20 April 2010 «Note for guidance on the format and content of the annual report on the state of development of an orphan medicinal product.»
34	Regulatory Reporter Vol5, 2011, November 2011 «Adopting Orphan drugs»
35	EMA/279601/2010, 3 May 2010 «Orphan medicines in numbers The success of ten years of orphan legislation»
36	Roberta Joppi , «Orphan drug development is not taking off» British Journal of Clinical Pharmacology