



ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE  
DO PORTO  
INSTITUTO POLITÉCNICO DO PORTO

---

Vera Lúcia Martins do Nascimento

---

DOENÇAS RARAS E MEDICAMENTOS  
ÓRFÃOS EM PORTUGAL

---

IMPACTO ECONÓMICO DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NA REGIÃO DA  
BEIRA INTERIOR

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção de grau de Mestre em Aconselhamento e Informação em Farmácia, realizada sob a orientação científica da Mestre Anabela Gonçalves a exercer funções nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e coorientação do Professor Doutor Agostinho Cruz, da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto.

Setembro, 2014

## RESUMO

Medicamentos órfãos destinam-se ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças muito graves ou que causem risco de vida, que são raras e não afetam mais do que 5 em cada 10.000 pessoas na União Europeia. Estes medicamentos são apelidados de órfãos, já que em condições normais de mercado, não existe interesse para as empresas farmacêuticas desenvolver tais medicamentos, devido ao baixo retorno financeiro causado pela raridade. O objetivo deste trabalho consiste em avaliar a utilização de medicamentos órfãos em Portugal e analisar o impacto económico destes medicamentos na região da Beira Interior. Os dados recolhidos permitiram avaliar retrospectivamente o consumo de medicamentos no período de janeiro a dezembro de 2013 em Portugal e em particular nos hospitais: Centro Hospitalar Cova da Beira, Unidade Local de Saúde da Guarda e Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. A informação dos dados refere-se ao consumo dos Hospitais e Instituições do Serviço Nacional de Saúde, reportada mensalmente ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.).

Foram identificados 48 medicamentos órfãos com Autorização de Introdução no Mercado na Europa, 47 são medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado português, sendo a Mercaptopurina o único medicamento órfão que necessita de Autorização de Utilização Especial. O Tafamidis foi o medicamento que envolveu maior custo económico a nível nacional no tratamento destas doenças. O valor total de consumo no Centro Hospitalar Cova da Beira é de 11% em relação ao consumo total de medicamentos nesta unidade. As doenças Lisossomais são o grupo mais representativo, do qual faz parte a doença de Pompe. No entanto, a doença com uma prevalência mais elevada é a Hipertensão Arterial Pulmonar. Esta e as doenças oncológicas são as doenças comuns nas três unidades hospitalares. Na Unidade Local de Saúde da Guarda a doença com maior consumo de medicamentos órfãos é a Hipertensão Arterial Pulmonar e na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco são as doenças oncológicas. O valor acumulado de medicamentos órfãos na região da Beira Interior no ano de 2013 representa 1% do valor global de consumo destes medicamentos em Portugal. A representatividade de consumo destes medicamentos em Portugal em relação ao consumo total de medicamentos em meio hospitalar é de cerca de 7,7%.

Em conclusão, o consumo de medicamentos órfãos é bastante elevado em relação aos restantes medicamentos, tanto na Beira Interior como no resto do país, apesar disso é bastante importante que continuem a existir medidas no sentido de incentivar os fabricantes e melhorar o acesso a estes medicamentos.

Palavras-chave: medicamentos órfãos, doenças raras, consumo de medicamentos, análise farmacoeconómica

## ABSTRACT

Orphan drugs are used for diagnosis, prevention or treatment of rare diseases. These diseases are very serious and some can cause life threatening. In the European Union they don't affect more than 5 in 10.000 citizens. They are known as orphans, because there's no commercial interest on them. Pharmaceutical companies don't have enough financial return to do more investigation in this area. The aim of this study is intended to evaluate the use of orphan drugs in Portugal and also the economical impact in Beira Interior region. The results allowed to measure the consumption of these drugs in the period between January and December of 2013 in Portugal particularly in Cova da Beira Hospital Centre, Local Health Unit of Guarda and Local Health Unit of Castelo Branco. All the important information related to the use of orphan drugs in Hospitals and institutions of National Health System is reported monthly to INFARMED (National Authority of Medicines and Health Products, IP).

48 orphan drugs were identified as having Market Authorization to be sold in Europe. From those 47 were allowed in Portuguese market. Mercaptopurina is the only one which needs a Special Use Authorization. The use of Tafamidis was responsible for the highest spending in the treatment of rare diseases. The total value of the consumption in Cova da Beira Hospital Centre is 11% compared to the total consumption of drugs in this institution. The Lysosomal diseases are the most representative which Pompe disease makes part of. However, the most prevalent is Pulmonary Arterial Hypertension. This disease and cancer diseases are the most common in these three institutions. In Local Health Unit of Guarda, the disease with the highest consumption of Orphan drugs is Pulmonary Arterial Hypertension while in Local Health Unit of Castelo Branco are cancer diseases. The accumulated value of orphan drugs in 2013 in Beira Interior represents 1% of the total value of these drugs consumption in Portugal. The relation of these drugs consumption in Portugal and the total consumption of the same drugs in hospitals is about 7,7%.

In conclusion, consumption of orphan drugs is quite high compared to other drugs, both in Beira Interior, as well as in the rest of the country, however it's quite important that there will continue to be measures to encourage manufacturers and improve the access to these drugs.

Keywords: orphan drugs, rare diseases, consumer medicines, pharmacoeconomical analysis

## ÍNDICE

RESUMO .....	iii
ABSTRACT .....	v
ÍNDICE.....	vii
SIGLAS E ABREVIATURAS .....	x
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
ÍNDICE TABELAS.....	xii
INTRODUÇÃO.....	I
1. Justificação do Estudo.....	I
2. Objetivos do trabalho .....	III
CAPÍTULO I: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	IV
1. Doenças Raras.....	IV
2. Medicamentos Órfãos .....	VIII
2.i. Legislação sobre Medicamentos Órfãos.....	IX
2.ii. Comité de Medicamentos Órfãos .....	X
2.iii. Designação de Medicamentos Órfãos .....	XI
2.iv. Autorização de Introdução no Mercado .....	XIV
2.v. Incentivos ao Desenvolvimento .....	XVI
2.v.i. Redução de Taxas.....	XIX
2.v.ii. Assistência Protocolar .....	XX
2.v.iii. Exclusividade de Mercado .....	XX
2.v.iv. Incentivos Nacionais .....	XXII
2.v.v. Investigação financiada pela UE .....	XXIII
2.vi. Legislação Europeia vs Legislação EUA .....	XXIII
2.vii. Medicamentos Órfãos em Portugal.....	XXV

3. Regulamentação de medicamentos que carecem de Autorização de Utilização Especial (AUE).....	XXVI
3.i. AUE ao abrigo da deliberação nº 105/CA/2007.....	XXVII
3.ii. Condições para autorização de AUE.....	XXVII
3.iii. Pedido de AUE.....	XXVIII
3.iv. Validade da AUE .....	XXXI
4. Farmacoeconomia.....	XXXIII
5. Equidade e Acessos aos Cuidados de Saúde.....	XXXVII
CAPÍTULO II: METODOLOGIA .....	XXXIX
1. Metodologia.....	XXXIX
2. Avaliação de dados.....	XLI
3. Descrição da Amostra .....	XLII
CAPÍTULO III: RESULTADOS .....	XLIV
1. Identificação e caracterização dos medicamentos órfãos relacionados com o tratamento das diversas doenças raras em Portugal .....	XLIV
2. Identificação de medicamentos órfãos que têm AIM e que necessitam de AUE a nível nacional .....	XLIX
3. Identificação de Medicamentos Órfãos que incluem outras patologias além das que justificam o estatuto .....	XLIX
4. Identificação da disponibilidade dos regimes terapêuticos instituídos.....	LI
5. Consumo de medicamentos órfãos em Portugal no ano 2013.....	LII
6. Identificação do grupo farmacoterapêutico com maior consumo de medicamentos órfãos na região da Beira Interior no ano 2013 .....	LIII
7. Avaliação dos custos envolvidos nos consumos diretos dos medicamentos órfãos nos Hospitais da região da Beira Interior em relação aos restantes medicamentos usados em meio hospitalar .....	LVIII
8. Comparação da prevalência das doenças na região em relação à realidade do país .....	LX

9. Avaliação dos consumos de medicamentos órfãos na região da Beira Interior e comparação à escala nacional .....	LXII
CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO .....	LXIV
CONCLUSÕES .....	LXXII
BIBLIOGRAFIA .....	LXXV
ANEXOS .....	LXXVIII
Anexo I.....	LXXIX
Anexo II.....	LXXXI
Anexo III.....	LXXXII

## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

**ATC:** Anatomical Therapeutic Chemical Code

**AIM:** Autorização de Introdução no Mercado

**AUE:** Autorização de Utilização Especial

**CHCB:** Centro Hospitalar Cova da Beira

**CHMP:** Comité de Especialidades Farmacêuticas

**COMP:** Comité de Medicamentos Órfãos

**DCI:** Denominação Comum Internacional

**EMA:** Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos

**EUA:** Estados Unidos da América

**FDA:** Food and Drug Administration

**GMPc :** Monofosfato de guanosina cíclico

**INFARMED:** Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

**MO:** Medicamentos Órfãos

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**OOPD:** Office of Orphan Products Development

**PC:** Procedimento Centralizado

**PDE5:** Fosfodiesterase do tipo 5

**PME:** Pequenas e Médias Empresas

**RCM:** Resumo das Características do Medicamento

**SNS:** Serviço Nacional de Saúde

**UE:** União Europeia

**ULS:** Unidade Local de Saúde

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I :Procedimento de designação de um medicamento órfão.....	XIV
Figura II: Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento órfão. ....	XVI
Figura III: Consumo de medicamentos órfãos em valor acumulado por indicação terapêutica no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano 2013.....	LV
Figura IV: Consumo de medicamentos órfãos em valor acumulado por indicação terapêutica na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco no ano 2013.....	LV
Figura V: Consumo de medicamentos órfãos em valor acumulado por indicação terapêutica na Unidade Local de Saúde da Guarda no ano 2013.....	LVI
Figura VI: Consumo anual de medicamentos órfãos em valor acumulado, no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano 2013.....	LVII
Figura VII: Consumo Anual em Valor Acumulado por patologia no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano de 2013 .....	LVIII
Figura VIII: Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total com medicamentos no ano de 2013 no Centro Hospitalar Cova da Beira no total.....	LIX
Figura IX:Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total com medicamentos no ano de 2013 na Unidade Local de Saúde da Guarda.....	LIX
Figura X: Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total com medicamentos no ano de 2013 na Unidade Local de saúde de Castelo Branco.....	LX
Figura XI: Comparação do consumo de MO na região da Beira Interior com o consumo de MO nos restantes Hospitais do SNS em Portugal no ano 2013.....	LXII
Figura XII:Comparação do consumo de MO em Portugal em relação à despesa total com medicamentos no ano 2013 .....	LXIII

## ÍNDICE TABELAS

Tabela I: Incentivos e outras compensações concedidas aos medicamentos órfãos na Europa .....	XIX
Tabela II: Comparação entre legislação da UE e legislação dos EUA sobre medicamentos órfãos. ....	XXIV
Tabela III: Resumo das principais diferenças entre os quatro tipos de análise económica. ....	XXXVI
Tabela IV: Identificação dos medicamentos órfãos em Portugal no ano 2013 .....	XLIV
Tabela V: Medicamentos Órfãos e indicações terapêuticas para as respetivas doenças raras usadas em Portugal no ano 2013 .....	XLVI
Tabela VI: Medicamentos órfãos com AIM em Portugal no ano 2013 .....	XLIX
Tabela VII: Medicamentos órfãos que incluem outras patologias para além das órfãs .....	L
Tabela VIII: Evolução do consumo de medicamentos órfãos em Portugal no ano 2013 .....	LII
Tabela IX: Distribuição do consumo por hospital das principais indicações terapêuticas dos medicamentos órfãos no ano 2013 .....	LIV
Tabela X: Consumo Anual de Medicamentos Órfãos no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano 2013 .....	LVI
Tabela XI: Comparação da Prevalência das doenças raras no Centro Hospitalar Cova da Beira, Prevalência na Europa e casos conhecidos em Portugal .....	LXI
Tabela XII: Valor de consumo das doenças oncológicas órfãs na região da Beira Interior no ano 2013 .....	LXI
Tabela XIII: Valor de consumo da Hipertensão Arterial Pulmonar na região da Beira Interior no ano 2013 .....	LXII

## INTRODUÇÃO

Na Europa, uma doença ou perturbação é definida como rara quando afeta menos de 1 por 2000 habitantes, a estas doenças encontram-se associados os medicamentos órfãos, que são medicamentos que se destinam ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças muito graves, potencialmente fatais ou de perturbações raras. Estes medicamentos são denominados órfãos porque se destinam a um pequeno número de doentes, e em condições normais de mercado a indústria farmacêutica tem pouco interesse em desenvolver e comercializar estes medicamentos. (EMA, 2013)

É importante que exista legislação bem definida no sentido de incentivar os fabricantes e melhorar o acesso a estes medicamentos, pois o custo elevado que representa todo o processo até à introdução no mercado de um medicamento não é recuperado pelas vendas previstas do medicamento. Em resultado disso, o potencial de mercado para novos tratamentos farmacológicos é também pequeno e a indústria farmacêutica pode mesmo a vir a ter perdas financeiras. (Dupont & Van Wilder, 2011)

Por causa dessa dificuldade, os Estados Unidos estabeleceram um precedente fundamental ao aprovar a Orphan Drug Act (Lei dos Medicamentos Órfãos), em 1983, seguiram-se nos anos 90, primeiro o Japão e depois a Austrália que adotaram também legislação sobre doenças raras. A revolução chegou à Europa em 1999, com o Regulamento da UE (União Europeia) relativo aos Medicamentos Órfãos (Regulamento (CE) N.º 141/2000), adotado pelo Parlamento Europeu a 16 de dezembro de 1999 e publicado em janeiro de 2000.

### 1. Justificação do Estudo

A importância deste estudo justifica-se pela relevância científica e social que as doenças raras e os medicamentos órfãos têm no mundo, uma vez que cada país tem uma abordagem diferente do assunto. Os doentes afetados por estas doenças enfrentam dificuldades na procura por um diagnóstico, informação relevante e orientação adequada para profissionais qualificados. Questões específicas são igualmente levantadas no acesso a cuidados de saúde de qualidade, apoio geral social e médico, ligação efetiva entre os hospitais e centros de saúde, bem como na integração profissional e social e na independência.

Com a realização deste trabalho pretende-se identificar as doenças raras associadas aos medicamentos órfãos que são utilizados em Portugal. O peso social das doenças raras atinge, para além dos doentes, os seus familiares e outros conviventes, especialmente quando sofrem de doenças mais graves, incapacitantes ou difíceis de controlar. Além do impacto social, estes medicamentos têm também um impacto económico significativo, representando cerca de 5% das despesas com medicamentos no total de consumo em meio hospitalar no ano de 2007. (Gonçalves A. C., 2009)

Da revisão da literatura podemos constatar que os incentivos previstos na legislação têm tido um impacto bastante positivo no desenvolvimento dos medicamentos órfãos e têm ajudado a diminuir o tempo de autorização de introdução no mercado. O regulamento ajudou também as pequenas e médias empresas, graças a incentivos económicos e científicos, nomeadamente na redução de taxas ou até mesmo isenções em vários procedimentos regulamentares. (Rodrigues, 2011)

Apesar do sucesso da legislação europeia relativamente a medicamentos órfãos existem ainda muitos entraves na satisfação das necessidades dos doentes que sofrem de doenças raras. O desenvolvimento de um medicamento órfão continua a ser um investimento pouco aliciante para a indústria farmacêutica. O baixo número de potenciais doentes, a falta de registos de doentes e de centros especializados são tidos em conta como fatores que dificultam a investigação e desenvolvimento, tornando o investimento como incerto. (Pariser, Xu, Milto, & Coté, 2011) (Gonçalves A. S., 2011)

A Comunidade Europeia considerou o tratamento destas doenças raras como uma das prioridades em Saúde Pública. Devido ao elevado valor económico dos medicamentos órfãos utilizados no tratamento de algumas doenças raras é importante efetuar-se uma avaliação e um estudo do impacto económico destes medicamentos.

A escolha deste tema assentou não só pelo facto de se enquadrar no âmbito da área do aconselhamento e informação na Farmácia Hospitalar, assim como também pela importância destas doenças na Saúde Pública. Os doentes com estas patologias têm o direito de disporem de medicamentos, com qualidade, segurança e eficácia equivalentes aos disponibilizados a todos os outros, pela indústria farmacêutica, promovendo equidade de cuidados de saúde.

## 2. Objetivos do trabalho

O **objetivo geral** deste trabalho consiste em avaliar a utilização de medicamentos órfãos em Portugal e analisar o impacto económico dos medicamentos órfãos na região da Beira Interior.

Para tal foram definidos como **objetivos específicos**:

- Identificar e caracterizar os medicamentos órfãos relacionados com o tratamento das diversas patologias em Portugal;
- Identificar os medicamentos órfãos que têm AIM (Autorização de Introdução no Mercado) e que necessitam de AUE (Autorização de Utilização Especial) a nível Nacional;
- Identificar os medicamentos órfãos que incluem outras patologias além das que justificam o seu estatuto;
- Identificar a disponibilidade dos regimes terapêuticos instituídos;
- Conhecer o consumo de medicamentos órfãos em Portugal no ano 2013;
- Identificar o grupo farmacoterapêutico com maior consumo de medicamentos órfãos na região da Beira Interior no ano 2013;
- Avaliar os custos envolvidos nos consumos diretos dos medicamentos órfãos nos hospitais da região da Beira Interior, em relação aos restantes medicamentos usados em meio hospitalar;
- Comparar a prevalência das doenças na região da Beira Interior em relação à realidade do país;
- Avaliar os consumos de medicamentos órfãos na região e comparar à escala nacional.

## **CAPÍTULO I: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **1. Doenças Raras**

Não existe uma definição única para o conceito de doença rara, nem mesmo a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi capaz de criar um termo único a implementar pelos seus países membros, no entanto de uma forma geral é considerada como rara toda a condição anormal, dado ou alteração no estado de saúde que não é comum, ou que não ocorra com frequência. As doenças raras, também designadas por doenças órfãs são patologias que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população no geral e podem-se manifestar em qualquer altura das nossas vidas.

As doenças raras têm um enorme impacto do ponto de vista ético e social, apesar da sua taxa de prevalência parecer baixa, representado um desafio importante em muitos países dado ser um grave problema de saúde pública. Na União Europeia (UE), consideram-se doenças raras as doenças que têm uma prevalência inferior a 1 em 2000 pessoas enquanto nos estados unidos é de inferior a 1 em 200000 pessoas. Considerando o total da população da UE, estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras diferentes, afetando, no seu conjunto até 6% da população. Estima-se que existirão até 600.000 pessoas com estas patologias em Portugal. (Gonçalves A. C., 2009) (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011) (Forman, et al., 2012)

Dado que estas doenças afetam um número diminuto de doentes, o investimento necessário à investigação de medicamentos específicos para tratar essas doenças acaba por ser desproporcional em relação aos benefícios, por isso pouco atrativo do ponto de vista económico.

Existe um número elevado de doenças raras identificadas no mundo, das quais cerca de 80% têm origem genética. Geralmente estas doenças são mal diagnosticadas e em alguns casos nem chegam a ter diagnóstico. Outras doenças raras resultam de infeções (bacterianas ou virais) e alergias ou são devidas a causas degenerativas. As doenças raras apresentam uma ampla diversidade de distúrbios e sintomas e variam não só de doença para doença, mas também de doente para doente que sofra da mesma doença. (EURORDIS, 2013) (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011)

Uma doença pode ser rara numa região, mas comum noutra. A talassemia, uma anemia de origem genética, que é rara no Nordeste da Europa, é frequente na região mediterrânea. Outro exemplo é a “doença periódica” que é rara em França embora seja comum na Arménia. Existem ainda doenças frequentes que têm variantes raras. (Afonso, 2010) (FEDRA, 2013)

O peso social das doenças raras atinge, para além dos doentes, os seus familiares e outros conviventes, especialmente quando sofrem de doenças mais graves, incapacitantes ou difíceis de controlar.

Estas doenças podem ser caracterizadas quase sempre como:

- Doenças crónicas sérias, degenerativas e que normalmente colocam a vida em risco;
- Doenças incapacitantes, em que a qualidade de vida é comprometida devido à falta de autonomia;
- Doenças em que o nível de dor e de sofrimento do indivíduo e da sua família é elevado;
- Doenças para as quais não existe uma cura efetiva, mas os sintomas podem ser tratados para melhorar a qualidade de vida e a esperança de vida.

As doenças raras são doenças crónicas e progressivas graves, muitas vezes com risco de vida. Para muitas doenças raras, os sintomas podem ser observados ao nascimento ou durante a infância, como é o caso da atrofia muscular espinhal proximal, neurofibromatose, osteogénese imperfeita, condrodismplasias ou síndrome de Rett, por exemplo. No entanto, mais de 50% das doenças raras manifestam-se na idade adulta, como é o caso das doenças de Huntington, Crohn e Charcot-Marie-Tooth, da esclerose lateral amiotrófica, do sarcoma de Kaposi ou do cancro da tiroide. (FEDRA, 2013)

A área das doenças raras sofre de um grande défice de conhecimentos médicos e científicos. Embora não haja um tratamento específico para muitas delas, a existência de cuidados adequados pode melhorar a qualidade de vida dos doentes afetados e prolongar a sua esperança de vida.

Os doentes afetados por estas doenças enfrentam dificuldades tanto na procura por um diagnóstico e informação como na orientação adequada para profissionais qualificados. São igualmente levantadas questões específicas no acesso a cuidados de saúde de qualidade, apoio geral social e médico, ligação efetiva entre os hospitais e centros de saúde, bem como na integração profissional e social e na independência do doente.

A raridade destas doenças pode criar problemas específicos para as populações afetadas, nomeadamente:

- Dificuldade de um diagnóstico rápido e preciso;
- Falta de profissionais de saúde experientes;
- Dificuldade em encontrar informações úteis, oportunas e confiáveis;
- Investigação científica menos comum;
- Desenvolvimento de novos medicamentos economicamente menos viável;
- Tratamentos com valor económico pesado;

Nos países em desenvolvimento, estes problemas são agravados por outras limitações de recurso.

As pessoas afetadas por doenças raras encontram-se mais vulneráveis do ponto de vista psicológico, social, económico e cultural. Estas dificuldades poderiam ser superadas pela existência de legislação adequada. Devido à falta de conhecimentos científicos e médicos eficazes, muitos doentes não são diagnosticados. As suas doenças permanecem por identificar. Estas pessoas são as que têm mais dificuldades em receber apoio apropriado. (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011)

Para todas as doenças raras, a ciência consegue fornecer algumas respostas. Centenas de doenças raras podem agora ser diagnosticadas através de um simples teste biológico. O conhecimento da história natural destas doenças é otimizado pela criação de registos para algumas delas. Os investigadores estão cada vez mais a trabalhar através de redes, de forma a partilharem os resultados da sua investigação e avançando mais eficientemente. São levantadas mais esperanças com perspetivas oferecidas pelas

legislações Europeia e nacionais (em muitos países Europeus) no campo das doenças raras. (Orphanet, 2013) (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011)

As doenças raras são um problema grave em termos de saúde pública, sendo consideradas uma prioridade no âmbito quer do programa de saúde quer do programa de investigação da União Europeia. A legislação e o financiamento da União Europeia para projetos de Investigação e Desenvolvimento têm em vista promover o desenvolvimento de medicamentos órfãos. No entanto, existem muitos países que ainda não possuem políticas de desenvolvimento para as doenças raras e medicamentos órfãos. (EMA,2013) (FEDRA, 2013) (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011)

O princípio ético da justiça a nível europeu requer que as necessidades da população com doenças raras sejam tratadas como qualquer minoria ou comunidade carente. Os princípios para a adoção de uma política de saúde para estas doenças inclui:

- As doenças raras são um problema de saúde pública, podendo afetar até 8% da população, o que corresponde a uma minoria significativa.
- Os cuidados de saúde e tratamento é uma questão de direitos humanos. A não discriminação, justiça e equidade de acesso aos cuidados de saúde exigem que sejam postas em prática políticas para atender as necessidades das pessoas afetadas por doenças raras.
- Cada país é incentivado a ter um programa de desenvolvimento para pesquisas de doenças raras.
- É necessária uma abordagem abrangente para as doenças raras, incluindo educação, prevenção e diagnóstico, cuidados e terapêuticas, apoio e inclusão social, bem como apoio á pesquisa básica e clínica.
- Outros fatores bastante importantes para a defesa dos direitos dos doentes e proteção dos doentes e sua família são a informação de qualidade, consentimento informado e autonomia de decisão.
- Os doentes são um ponto-chave no desenvolvimento do conhecimento sobre doenças raras e são sugeridos para serem incluídos no desenvolvimento de políticas e serviços relacionados com estas doenças.

A avaliação de eficácia de custos deve considerar outros fatores além do custo do tratamento, tendo em conta também os benefícios pessoais, sociais e económicos dos

tratamentos destas doenças. Na investigação devem ser observados os benefícios específicos para a obtenção de informações, tais como a causa de doenças mais comuns e doenças multifatoriais. Conhecer o processo da doença pode ser tão relevante para a prevenção como para o tratamento, esta deve ser uma prioridade em investigação. A indústria deve ser incentivada a aumentar as suas contribuições, nomeadamente através de doação de produtos ou técnicas. (Forman, et al., 2012)

Os grupos de defesa dos doentes podem fornecer informações e apoio muito importantes e devem ser envolvidos em grupos consultivos e painéis de especialistas para considerar políticas específicas, controlos éticos, gerenciamento de riscos e planeamento de serviços.

A informação é um componente essencial para a saúde, o desenvolvimento de redes de apoio e grupos de informação podem fornecer informação oportuna, confiável e útil para permitir ao doente tornar-se num especialista na gestão da própria saúde em parceria com os seus prestadores de cuidados de saúde.

Os critérios para o rastreio pré-natal e neonatal e os controlos éticos para outros testes preditivos precisam ser reconsiderados de acordo com a evolução dos conhecimentos das causas das doenças, consciencialização do doente e grupo de apoio e possibilidade de prevenção.

Todos os países são encorajados a implementar atividades de pesquisa e desenvolvimento específicos dentro das suas capacidades individuais, só quando isso acontecer é que todos os doentes em todo o mundo têm igual acesso às intervenções necessária para maximizar o potencial de cada indivíduo. (Forman, et al., 2012)

## **2. Medicamentos Órfãos**

“Os medicamentos órfãos destinam-se à prevenção e/ou tratamento de doenças cronicamente debilitantes que afetam mais de cinco em cada 10.000 pessoas na União Europeia, ou que, por razões económicas, não seriam suscetíveis de ser desenvolvidos sem incentivos.” (EMA, 2013)

Estes medicamentos são designados como “órfãos” dado que, em condições normais de mercado, o desenvolvimento e comercialização de produtos dirigidos para o pequeno número de doentes afetados por doenças muito raras terá pouco retorno para a indústria farmacêutica.

## **2.i. Legislação sobre Medicamentos Órfãos**

Em 16 de Dezembro de 1999, o Parlamento Europeu e o Conselho Europeu adotaram o Regulamento (EC) N° 141/2000 de 16 de dezembro de 1999 do Parlamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos. Este regulamento vem instituir um procedimento comunitário para a definição de medicamento órfão, cria incentivos à investigação, desenvolvimento e introdução no mercado destes medicamentos.

Adicionalmente, a Comissão Europeia adotou o Regulamento (EC) N° 847/2000 a 27 de Abril de 2000, estabelecendo as modalidades para a aplicação dos critérios para a designação órfã definindo os conceitos de “medicamento similar” e de “superioridade clínica”.

De acordo com o regulamento Europeu n° 141/2000, apenas os medicamentos para uso humano podem ser designados como “medicamentos órfãos”. Assim não são incluídos medicamentos veterinários, dispositivos médicos, suplementos médicos e produtos dietéticos. Os medicamentos designados como órfãos são inseridos no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos.

A atribuição da autorização de comercialização para um medicamento não significa que o medicamento esteja disponível em todos os países da União Europeia. O detentor da autorização de comercialização deve decidir de antemão sobre o seu estado de comercialização dentro de cada país e o medicamento deve então seguir todos os procedimentos necessários em cada país de forma a estabelecer as condições de reembolso e geralmente, também o seu preço. Apesar dos esforços conjuntos, a heterogeneidade de abordagens entre países torna o acesso dos doentes aos medicamentos órfãos mais complexo.

Muitos doentes com doenças raras não estão a ter acesso a medicamentos órfãos, que têm o potencial de salvar vidas. Isto acontece porque as autoridades nacionais

demoram demasiado a decidir sobre os preços e a comparticipação destes medicamentos, atrasando assim a sua disponibilização, ou então porque as companhias farmacêuticas se deparam com procedimentos nacionais extremamente fragmentados.

## **2.ii. Comité de Medicamentos Órfãos**

O sistema europeu baseia-se na cooperação entre as Agências e as Autoridades Nacionais Competentes dos Estados Membros, para a designação de medicamentos órfãos. O principal objetivo da Agência Europeia do Medicamento é a proteção e a promoção da saúde pública no campo da Medicina.

Como referido no regulamento N°141/2000, a Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMA), tem a seu cargo a coordenação entre o Comité de Medicamentos Órfãos (COMP) e o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CHMP).

O comité é composto por peritos nomeados pelos Estados Membros (EM) para analisar os pedidos de designação de medicamento órfão; ele deve incluir ainda três representantes das associações de doentes e três outras pessoas nomeadas pela comissão após recomendação da EMA. Os membros do comité são nomeados por um período renovável de três anos. Podem fazer-se acompanhar de peritos.

O comité de medicamentos órfãos foi criado em Abril de 2000 pela EMA, tendo como objetivo designar medicamentos com o estatuto de órfãos. Este comité tem as seguintes atribuições (Regulation (EU) n° 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medical products, of 16 december 1999):

- Analisar todos os pedidos de designação de um medicamento, como medicamento órfão que lhe sejam apresentados, em conformidade com o regulamento acima referido,
- Aconselhar a Comissão, na elaboração e desenvolvimento de uma política da União Europeia para os medicamentos órfãos,
- Apoiar a Comissão, nas discussões internacionais sobre questões relativas aos medicamentos órfãos e nos contactos com grupos de apoio aos doentes,
- Apoiar a Comissão na elaboração de normas de orientação pormenorizadas.

### **2.iii. Designação de Medicamentos Órfãos**

Desde 2000, ano em que o Regulamento entrou em vigor, já foram designados mais de uma centena e meia de medicamentos como Medicamentos Órfãos. No entanto, até à presente data, poucos foram os que obtiveram AIM, devido à complexidade da avaliação dos critérios de segurança, eficácia e qualidade. No caso dos medicamentos órfãos, do ponto de vista regulamentar, desde o pedido de designação até ao respetivo pedido de AIM, são identificadas as seguintes etapas:

- a) Pedido de designação de medicamento órfão;
- b) Pedido de assistência protocolar (de carácter facultativo, que visa a otimização de recursos);
- c) Submissão de relatório anual sobre o desenvolvimento de medicamentos órfãos;
- d) Pedido de AIM. (Orphanet, Doenças raras) (Regulation (EU) n° 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medical products, of 16 december 1999) (Nisticò, 2011) (Pariser, Xu, Milto, & Coté, 2011)

O pedido de designação de medicamento órfão deve ser efetuado pelo promotor à Agência, em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento, antes de requerer a autorização de introdução no mercado e deve ser acompanhado por:

- ✓ Nome ou razão social e endereço permanente do patrocinador;
- ✓ Princípios ativos do medicamento;
- ✓ Indicação terapêutica proposta;
- ✓ Comprovação dos critérios estabelecidos para medicamentos órfãos descritos no nº1 do artigo 3º do Regulamento 141/2000, descrição do estado de desenvolvimento, incluindo as indicações previsíveis.

Os critérios a cumprir estão de acordo com o regulamento anterior e baseados no regulamento N° 847/2000 da Comissão de 27 de Abril de 2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, 28 abril 2000:

- I. **Critério geral** – medicamento destinado a ser utilizado no diagnóstico, prevenção e tratamento de uma doença cronicamente debilitante, rara e que coloque a vida em risco;
- II. **Critério epidemiológico** – existência de um máximo de 5 portadores da patologia à qual se destina o medicamento em cada 10 000 pessoas;
- III. **Critério económico** - o medicamento que não perfaz o retorno necessário ao seu desenvolvimento e investigação;
- IV. **Métodos inexistentes ou superioridade clínica do tratamento** – sendo que não existe nenhum método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento com o mesmo efeito autorizado pela União Europeia; ou significando alternativamente que, embora esse método possa existir, o medicamento em questão terá um benefício terapêutico superior. (Gonçalves A. C., 2009) (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011) (Nisticó, 2011)

A agência deve verificar a validade do pedido e elaborar um relatório resumido destinado ao Comité, podendo requerer ao promotor que complete os dados e documentos que acompanham o pedido. A agência deve assegurar que o Comité emita parecer no prazo de 90 dias após a receção de um pedido válido. Ao elaborar o seu parecer, o comité deve assegurar um consenso, se tal não acontecer, o parecer é aprovado por maioria de dois terços dos seus membros, podendo ser obtido mediante procedimento escrito.

Se na emissão do seu parecer o comité considerar que o pedido não preenche os critérios estabelecidos para a designação de medicamento órfão, a agência deve informar de imediato o promotor. No prazo de 90 dias após receção do parecer, o promotor pode apresentar uma reclamação devidamente fundamentada, que a agência transmitirá ao comité. Este por sua vez delibera sobre eventual revisão do seu parecer na reunião seguinte.

A decisão definitiva do comité será transmitida pela agência à comissão, a qual toma uma decisão no prazo de 30 dias, após a receção do parecer. Se em situações excepcionais, a decisão não for conforme com o parecer do comité, a decisão é aprovada pelo procedimento de regulamentação nos termos dos artigos 5º e 7º da Decisão 1999/468/CE do conselho, tendo em conta o disposto no artigo 8º. A decisão é notificada ao promotor e comunicada à agência e às autoridades competente dos Estados Membros.

Seguidamente o medicamento designado é inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos órfãos.

O promotor tem de apresentar anualmente à agência um relatório sobre o estado de desenvolvimento do medicamento designado. Sempre que o titular de uma designação pretender transferir para outro promotor uma designação de um medicamento órfão, deve apresentar à agência um pedido nesse sentido.

Um medicamento órfão é retirado do registo comunitário, a pedido do promotor, no final do período de exclusividade de mercado ou desde que se comprove, antes da concessão de AIM, que não obedece aos critérios estipulados para medicamentos órfãos, conforme o artigo 3º do Regulamento (CE) N°141/2000 (Regulation (EU) n° 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medical products, of 16 december 1999) (Nisticò, 2011) (Pariser, Xu, Milto, & Coté, 2011)

A figura I ilustra de forma resumida como o processo de pedido de designação decorre, desde o pedido até ao registo e sua manutenção após registo.

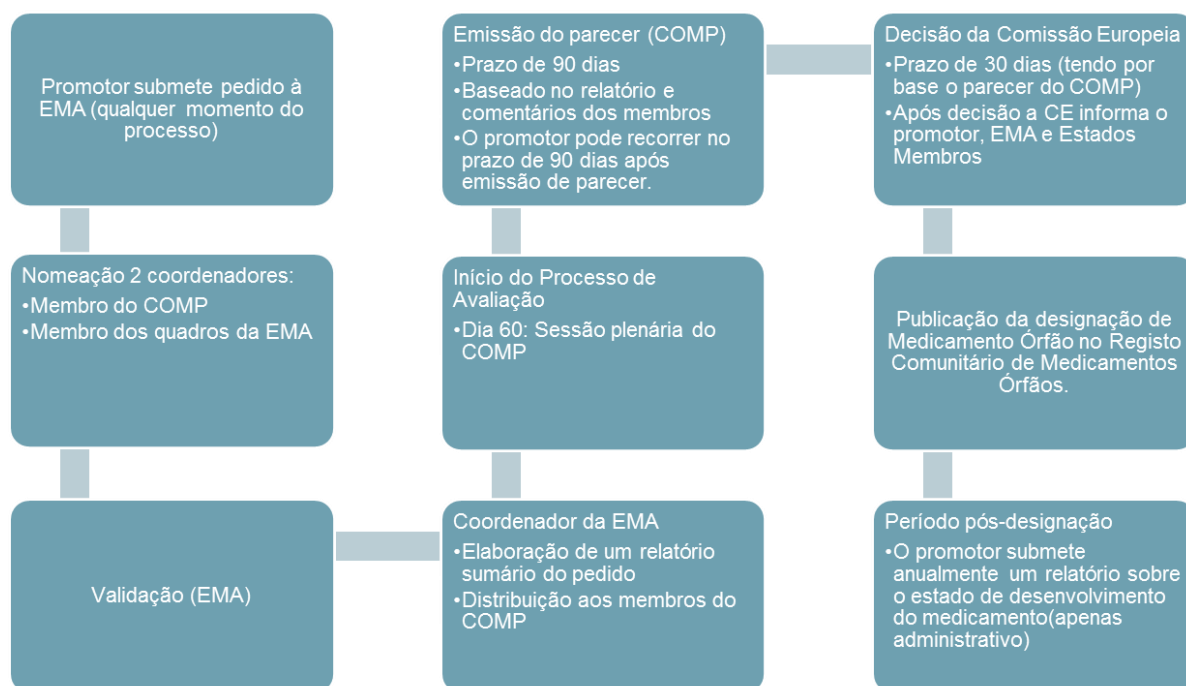


Figura I :Procedimento de designação de um medicamento órfão. Adaptado. (Gonçalves A. S., 2011); (Denis, 2009); (Pariser, Xu, Milto, & Coté, 2011).

#### 2.iv. Autorização de Introdução no Mercado

O procedimento centralizado (PC) de AIM 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 são:

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

Um medicamento não pode receber ao mesmo tempo autorização para introdução de um medicamento órfão e para uma indicação não-órfã. Caso aconteça, a indicação órfã terá de ser retirada ou o requerente terá de remeter um novo pedido para o mesmo

medicamento, mas com um nome diferente. A figura II ilustra resumidamente o procedimento centralizado 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 Comunidade Europeia, ao abrigo do PC é válida em 29 países, ou seja nos 27 Estados Membros e também na Noruega e na Islândia. No decurso da avaliação da AIM, o COMP avalia novamente a designação, paralelamente, com a avaliação realizada pelo CHMP. (Rodrigues, 2011) (EMA, 2013)

Após a receção 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 de o 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, o requente pode não conseguir 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. Esta reavaliação anual é realizada para reavaliação do risco-benefício, tendo por base os resultados de estudos de monitorização, incluindo estudo de farmacovigilância. Também poderá ser concedida uma AIM condicionada ao abrigo do artigo 14º (7) do Regulamento CE nº 726/2004. Estas AIM's 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. (Gonçalves A. S., 2011) (Rodrigues, 2011) (Denis, 2009)

A figura II resume em etapas o procedimento de AIM de um medicamento órfão.

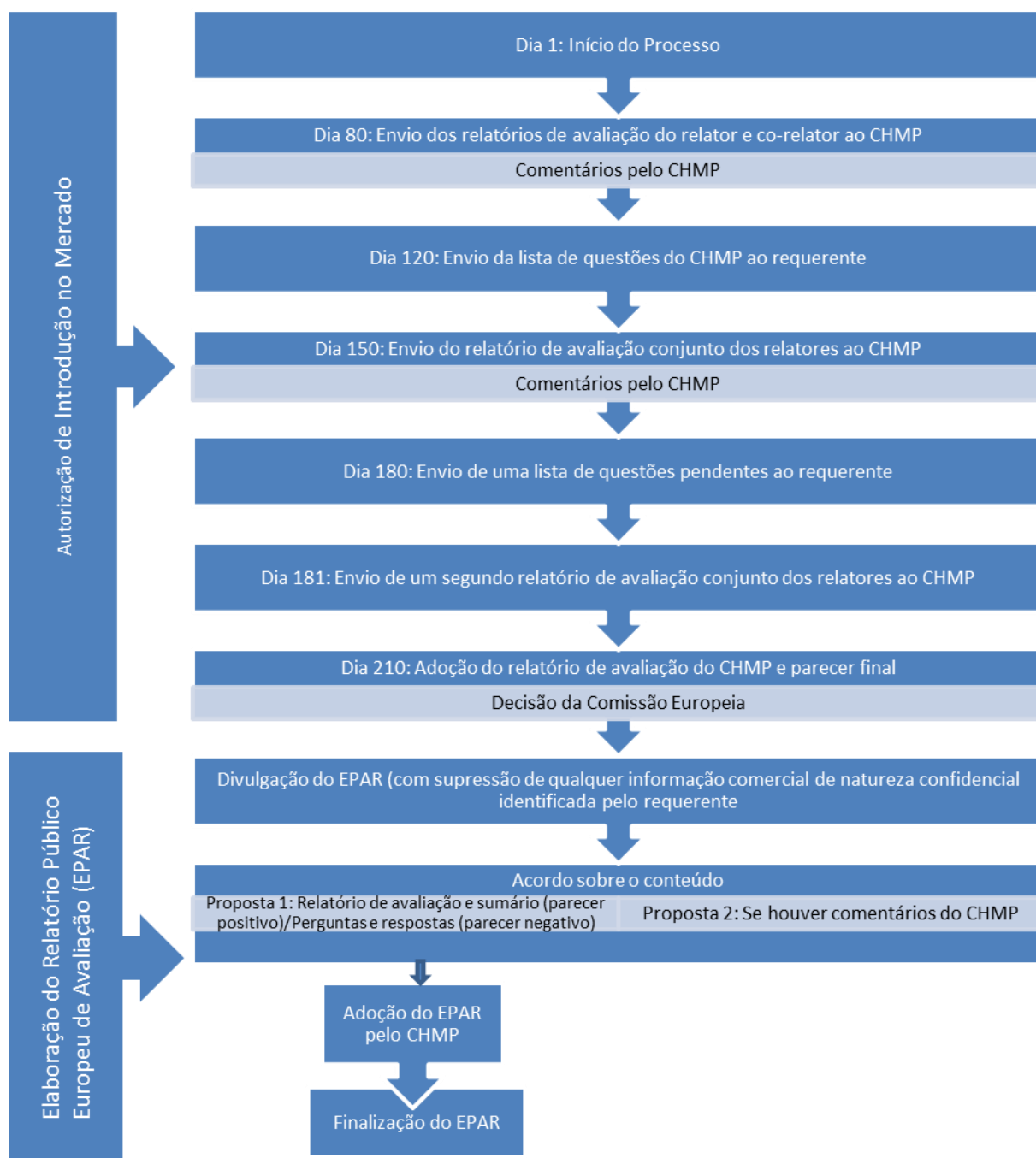


Figura II: Procedimento de Autorização de Introdução no Mercado de um medicamento órfão. Adaptado. (Gonçalves A. S., 2011), (Denis, 2009).

## 2.v. Incentivos ao Desenvolvimento

A legislação relativa aos medicamentos órfãos tem como objetivo proporcionar incentivos para que as companhias farmacêuticas desenvolvam e comercializem

medicamentos para o tratamento das doenças raras. Ao aprovar a Orphan Drug Act (Lei dos Medicamentos Órfãos), em 1983, os Estados Unidos estabeleceram um precedente fundamental.

Nos anos 90, primeiro o Japão e depois a Austrália adotaram também legislação sobre doenças raras. A revolução chegou à Europa em 1999, com o Regulamento da UE relativo aos Medicamentos Órfãos (Regulamento (CE) N.º 141/2000), adotado pelo Parlamento Europeu a 16 de dezembro de 1999 e publicado em janeiro de 2000.

A promulgação do Regulamento Europeu sobre medicamentos órfãos permitiu a aprovação e revisão de 65 medicamentos para 55 doenças raras na Europa, em comparação com 8 tratamentos de doenças raras aprovados antes da criação do regulamento. No entanto este sucesso não vem sem um preço, estes medicamentos têm um valor mais elevado do que o tratamento para as doenças mais comuns, o que tem vindo a levantar um debate se vale ou não a pena o investimento nestes medicamentos, podendo o acesso ao medicamento por parte do doente devido ao elevado valor ser bloqueado. (Carriço, 2013)

Até à data os medicamentos órfãos representavam apenas uma pequena percentagem dos custos totais em medicamentos, mas este valor tem vindo a crescer, o que preocupa os governos. De acordo com os dados disponíveis, entre 2000 (altura em que foi publicada a diretiva europeia que define doença rara e medicamento órfão) e 2008, o investimento em investigação e desenvolvimento destes medicamentos triplicou na Europa, tendo passado de 158 milhões de euros para 490 milhões de euros. E mais de 700 medicamentos receberam na última década o estatuto de medicamentos órfãos, embora só 66 tenham conseguido a autorização de introdução no mercado na UE. (Carriço, 2013)

O impacto no orçamento futuro e a relação custo-eficácia destes medicamentos em comparação com outras intervenções em saúde colocam em mira estes medicamentos devido à crise económica que se faz sentir na UE, e que os governos respondem com medidas de austeridade, o que inclui cortes nos gastos de saúde.

Os governos pretendem desenvolver estratégias para responder a estas situações, tais como propostas de colaboração entre governos e compreender melhor o valor dos medicamentos órfãos.

Nestes últimos anos a abordagem a estes medicamentos tem-se centrado essencialmente em duas perceções fundamentais do sistema: os elevados preços dos Medicamentos Órfãos e a sua impossibilidade de retorno financeiro por parte da indústria farmacêutica. Com a avaliação destes fatores podem ser analisadas hipóteses para a criação de um sistema para avaliar novos medicamentos que entrem no mercado. Este sistema tem por base a avaliação de vários critérios que servirá como ferramenta ao governo para a fixação de preços e reembolso. Estes critérios devem incluir raridade, gravidade da doença, disponibilidade de outras alternativas, o nível de impacto em novos tratamentos, caso o medicamento esteja a ser utilizado para outras indicações terapêuticas, o nível de investigação empreendido pelo promotor, juntamente com outros fatores, tais como a complexidade de produção e medidas de acompanhamento exigidas pelas autoridades reguladoras ou outras.

Os titulares de medicamentos que receberam a designação de medicamentos órfãos poderão beneficiar de vários incentivos, quer comunitários, quer dos Estados Membros. Estes incentivos são: redução no valor das taxas pagas à agência relativas a procedimentos administrativos, acesso a assistência protocolar, acesso direto ao procedimento de autorização centralizado, 10 anos de exclusividade de mercado após concessão de AIM e uma série de outros incentivos nacionais. A tabela I resume os incentivos e outras compensações direcionadas aos medicamentos órfãos na UE. (EMA, 2013)

**Tabela I: Incentivos e outras compensações concedidas aos medicamentos órfãos na Europa.**

<b>Incentivos:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Acesso a financiamento comunitário</b></li> <li>2. <b>Acesso direto ao procedimento de autorização centralizado</b></li> <li>3. <b>Assistência protocolar e aconselhamento científico</b></li> <li>4. <b>10 anos de exclusividade de mercado</b></li> <li>5. <b>Incentivos financeiros concedidos a nível nacional</b></li> </ol>
<b>Outras compensações:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Reduções no valor das taxas pagas à EMA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 75% na assistência protocolar e seguimento (100% para as PME (pequenas e médias empresas))</li> <li>▪ 100% nas inspeções que precedem a autorização</li> <li>▪ 10% nos novos pedidos de AIM (100% para as PME)</li> <li>▪ 100% nas atividades pós-autorização, incluindo no valor de taxa anual , no primeiro ano após concessão de AIM (exclusivo PME)</li> </ul> </li> <li>2. <b>12 anos de exclusividade de mercado para os medicamentos órfão com indicação pediátrica.</b></li> </ol>

Adaptado. (Denis, 2009); (Gonçalves A. S., 2011); (EMA). **PME** (pequenas e médias empresas).

### **2.v.i. Redução de Taxas**

O promotor tem a possibilidade de requerer uma redução do valor das taxas pagas à Agência, podendo só usufruir deste incentivo após ser tomada a decisão formal sobre a designação de medicamento órfão. Estas aplicam-se à autorização de introdução no mercado, a inspeções, a alterações dos termos da autorização de introdução no mercado e ao aconselhamento científico aos protocolos experimentais. Para compensar o não pagamento ou redução das taxas relativas aos medicamentos órfãos, a EMA tem uma verba disponibilizada pela Comissão Europeia, esta é retificada anualmente pelo Parlamento

Europeu. Esta política de redução de taxas vem ainda reforçar o apoio às micro, pequenas e médias empresas, atribuindo-lhes reduções excepcionais (Tabela I).

### **2.v.ii. Assistência Protocolar**

Antes de apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado o promotor de um medicamento órfão pode solicitar um parecer à EMA sobre a realização de testes e ensaios necessários para comprovar a qualidade, segurança e eficácia de tal medicamento. A agência deve estabelecer um procedimento relativo ao desenvolvimento de medicamentos órfãos que abranja um apoio de ordem regulamentar à definição do conteúdo do pedido de autorização. A EMA proporciona às companhias farmacêuticas aconselhamento científico nos protocolos experimentais (aconselhamento científico sobre medicamentos órfãos) sob a forma de aconselhamento quanto aos vários testes e ensaios clínicos necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Esta informação é prestada de forma gratuita ou a taxas reduzidas para otimizar o desenvolvimento de medicamentos órfãos e assegurar um melhor cumprimento dos requisitos regulamentares europeus. (Regulation (EU) n° 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medical products, of 16 december 1999) (Gonçalves A. C., 2009) (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011)

### **2.v.iii. Exclusividade de Mercado**

Um dos maiores incentivos na UE ao desenvolvimento de medicamentos órfãos é a exclusividade de mercado, um medicamento órfão recebe uma autorização de introdução do mercado da EMA, medicamentos semelhantes produzidos pela concorrência não podem ser comercializados nos 10 anos seguintes à concessão da autorização de introdução no mercado, para além da habitual proteção das patentes. No caso de se tratar de uma indicação pediátrica este pode ainda beneficiar de uma compensação adicional, na forma de prorrogação por mais dois anos de exclusividade de mercado, isto se, as exigências relativas à apresentação dos dados sobre o uso pediátrico forem integralmente cumpridas. (Gonçalves A. S., 2011) (Regulamento (CE) n° 1901/2006 do parlamento europeu e do conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico)

Durante este período, os Estados Membros abster-se-ão de conceder, aceitar, ou dar seguimento a qualquer outro pedido AIM de medicamentos similares, para a mesma indicação terapêutica, exceto se se aplicar qualquer das três derrogações previstas no artigo 8º do Regulamento 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 efetivo e apresenta uma comprovada superioridade clínica.

O período de exclusividade de mercado concedida aos medicamentos órfãos poderá ser reduzida para 6 anos, isto se no final do 5º ano, for comprovada a rentabilidade do medicamento. 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 previsto pelo regulamento relativo aos medicamentos órfãos (reduções de taxas e exclusividade de mercado). (Gonçalves A. S., 2011)

A proteção da patente é um direito de propriedade industrial que assenta em estratégias de marketing diferenciadas, assumindo assim um papel regulador da inovação do produto patenteado. A concessão de uma patente ao promotor de um medicamento, confere-lhe o direito de impedir que terceiros, sem o seu consentimento, fabriquem, utilizem ponham à venda, vendam ou importem o produto patenteado (Proteção Intelectual), e/ou processo pelo qual se obtêm o produto (Proteção de Dados). A duração da patente é de 20 anos, contados da data do respetivo pedido. Destes 20 anos de exclusividade, apenas 8 a 10 correspondem a uma efetiva comercialização do medicamento. Desde o registo da patente até à autorização da AIM, vão cerca de 10 a 12 anos, tempo necessário para a investigação e desenvolvimento de ensaios pré-clínicos e clínicos do medicamento. Terminando quando é concedida AIM pelo INFARMED ou pela EMA. (Regulamento (CE) nº 1901/2006 do parlamento europeu e do conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico) (Gonçalves A. S., 2011) (Taruscio, Capozzoli, & Frank, 2011)

Durante este período cria-se um monopólio legal através do qual o promotor tem a oportunidade de recuperar o investimento aplicado no desenvolvimento do produto. Por outro lado, o titular da patente tem que divulgar o seu conteúdo, de forma divulgar aos conhecimentos a terceiros e a promover o progresso tecnológico. Os medicamentos órfãos têm a exclusividade, conferida pela patente normal como medicamento inovador, acrescidos de mais 10 anos pelo incentivo à investigação e desenvolvimento destes medicamentos.

Para os membros da UE existe a possibilidade de prolongar o período de proteção da patente para qualquer medicamento, desde que seja possuidor de AIM. O promotor pode pedir um Certificado Complementar de Proteção, é um direito de propriedade industrial, que prolonga até ao máximo de 5 anos e mínimo de 15 dias, a proteção conferida por uma patente base. Este Certificado vem colmatar a emissão tardia da AIM, não permitindo o usufruto total dos 20 anos de monopólio. Este certificado é calculado com base na diferença entre a data do pedido da patente e a data da primeira autorização. A prorrogação deste pedido concede uma proteção máxima de 6 meses, não sendo possível para o caso dos medicamentos órfãos, pois constituía um duplo incentivo (Gonçalves A. C., 2009)

#### **2.v.iv. Incentivos Nacionais**

Os Estados Membros podem aprovar outros incentivos a nível nacional, esta permissão é concedida pela Comissão através do regulamento dos medicamentos órfãos. Os EM ficam obrigados a apresentar à Comissão todas as medidas por eles aprovadas e a atualizar esta informação, a qual é publicada sob a forma de um inventário pormenorizado.

As iniciativas adotadas a nível nacional neste domínio incluem principalmente, incentivos fiscais, lançamento de projetos nacionais de investigação e desenvolvimento, redução no valor de taxas e prestação de aconselhamento científico/administrativo. (The committee for orphan medical products and the european medicines agency scientific secretariat, 2011) (Gonçalves A. S., 2011)

### **2.v.v. Investigação financiada pela UE**

Os laboratórios farmacêuticos que desenvolvem medicamentos órfãos podem ser elegíveis para a atribuição de bolsas específicas de programas europeus e dos Estados-Membros, assim como beneficiar de iniciativas de apoio à investigação e ao desenvolvimento. Estes incluem os programas-quadro comunitários.

### **2.vi. Legislação Europeia vs Legislação EUA**

Existem grandes diferenças entre a UE e os EUA, no que diz respeito aos medicamentos órfãos. Nos EUA a legislação sobre esta matéria data de 1984, enquanto na Europa só chega em 2000. A tabela II resume as principais diferenças entre a legislação europeia e a dos EUA no que se refere aos procedimentos de designação e autorização de introdução no mercado de medicamentos órfãos.

Embora, a maior diferença esteja na política e na economia de intervenção, o que faz com que os Estados Unidos liderem a investigação e comercialização da maioria dos medicamentos órfãos. Nos EUA a “Orphan Drug Act”, induz a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos para um reduzido mercado, como é caso das pessoas com doença raras, através de incentivos à investigação e desenvolvimento tecnológico dos medicamentos órfãos. Estes incentivos passam por medidas governamentais e até benefícios financeiros. O que faz com que a indústria farmacêutica tenha lucros nos EUA, apesar do custo envolvido no desenvolvimento destes medicamentos. Já na UE traduzem-se em reduções nos impostos, até 50% dos custos com a investigação clínica, e atribuições de subsídios anuais para suportar custos com ensaios clínicos. Estes benefícios fiscais são geridos, quer pela UE quer pelos Estados Membros, enquanto o financiamento para a investigação depende de um apoio nacional.

A isenção das taxas anuais, a exclusividade de mercado e o aconselhamento para a conceção dos estudos de investigação clínica são comuns aos EUA e UE, mas há ainda diferença quanto ao tempo de exclusividade que é de 7 anos e de 10 anos, respetivamente.

Tabela II: Comparação entre legislação da UE e legislação dos EUA sobre medicamentos órfãos.

Designação de medicamento órfão		
Enquadramento Legal	Regulamento (CE) nº 141/2000	Orphan Drug Act, 1983
Prevalência da doença	< 5 por 10.000	< 7,5 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 afete até 5 pessoas em 10.000; ou destinado a patologia que ponha a vida em perigo, seja gravemente debilitante ou grave e crónica e que é pouco provável que, sem 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 afeta menos de 200.000 pessoas nos EUA; ou os custos de investigação e desenvolvimento do medicamento para uma da 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 afetadas 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 – Office of Orphan Products Development)
Autorização de Introdução no Mercado: 2 Fases	<p>1ª Fase: Pedido de designação de medicamento órfão (EMA/COMP)</p> <p>2ª Fase: Pedido de (EMA) autorização de introdução no mercado (EMA/CHMP)</p>	<p>1ª Fase: Pedido de estatuto de medicamento órfão (OOPD)</p> <p>2ª Fase: Pedido de autorização de introdução no mercado (submissão a um dos Centros de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA)</p>
Exclusividade de mercado	10 Anos (→ 6 anos, se no final do 5º ano for comprovada a rentabilidade do medicamento) +2 anos para medicamentos órfãos de uso pediátrico	7 Anos
Financiamento dos projetos de I&D	Financiamento pelas Autoridades Nacionais e Comunidade Fontes privadas	Financiamento por Programas de Saúde de Institutos Nacionais e outras fontes privadas
Incentivos financeiros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incentivos financeiros definidos a nível nacional</li> <li>• Redução de pagamento de taxas – previstas reduções excecionais para pequenas e médias empresas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dedução fiscal de 50% aplicável às despesas em investigação clínica</li> <li>• Isenção de pagamento de taxas</li> </ul>
Apoio prestado pela Agência	Desenvolvimento & Regularizar	Desenvolvimento & Regularizar
Procedimento de avaliação acelerado	Sim ('Accelerated review')	Sim ('Fast-track')
Diretrizes	Realização de ensaios clínicos em pequenas populações	N/A

Adaptado. (Denis, 2009) (Gonçalves A. S., 2011) (The committee for orphan medical products and the european medicines agency scientific secretariat, 2011) **OOPD**: Gabinete de desenvolvimento de medicamentos órfãos; **N/A**: Não aplicável; **FDA**: Food and Drug Administration.

## **2.vii. Medicamentos Órfãos em Portugal**

No ano de 2011 em Portugal, todos os doentes pertencentes ao SNS, tinham acesso a 60 dos 62 medicamentos órfãos autorizados pela EMA, 2 desses medicamentos foram recusados por não evidenciarem mais-valia terapêutica face aos que já existiam no mercado. Destes 62 medicamentos com autorização de comercialização, 3 poderiam ser disponibilizados em farmácia de oficina e 59 eram de dispensa unicamente hospitalar. Dos medicamentos dispensados no hospital 18 deles apenas podiam ser adquiridos por AUE, 12 porque até à data não haviam interessados na sua comercialização e 6 porque se encontravam em fase de avaliação para utilização corrente. (Orphanet, 2013) (INFARMED, 2011)

O investimento do SNS em medicamentos órfãos em 2010 ultrapassou os 72 milhões de euros, o que corresponde a 7% do custo total do consumo de medicamentos hospitalares. É de notar que houve um crescimento de 18% neste grupo de medicamentos em relação a 2009. Enquanto o aumento total da despesa hospitalar em 2010 cresceu somente 2,2% em relação a 2009, incluindo os medicamentos órfãos. (INFARMED, 2011)

### **3. Regulamentação de medicamentos que carecem de Autorização de Utilização Especial (AUE)**

Por serem medicamentos com restrições na sua utilização, existem medicamentos que necessitam de Autorizações de Utilização Especial. Necessitam de AUE medicamentos que não possuem AIM ou autorização de importação paralela, ou possuindo-as, não estão comprovadamente a ser comercializados.

A Utilização Excepcional de Medicamentos necessita de autorização prévia a conceder pelo INFARMED, ao abrigo do disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, em 01 de Março de 2007.

O INFARMED pode autorizar, por razões fundamentadas de saúde pública, a comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal ou que não tenham sido objeto de um pedido de autorização ou registo válido, ao abrigo do disposto no artigo 93.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, na sua atual redação, observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, em 01 de Março de 2007.

O INFARMED pode autorizar a utilização em Portugal de medicamento não possuidor de qualquer das restantes autorizações previstas no Decreto-lei n.º 176/2006, ou no Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio, ou que, possuindo uma dessas autorizações, não esteja efetivamente comercializado, quando se verifique uma das seguintes condições:

- a) Mediante justificação clínica, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa no conjunto de medicamentos com autorização de introdução no mercado;
- b) Sejam necessários para impedir ou limitar a propagação, atual ou potencial, de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos, ou de radiação nuclear, suscetíveis de causar efeitos nocivos;

c) Em casos excepcionais, sejam adquiridos por serviço farmacêutico ou farmácia de oficina e dispensados a um doente específico.

A autorização a que se refere o número anterior não pode ser concedida, se se verificar qualquer uma das seguintes condições:

- a) Sejam medicamentos experimentais que estejam a ser sujeitos a ensaio clínico para a indicação terapêutica em causa;
- b) Na situação referida na alínea c) do n.º 1, a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, tendo sido consultada pelo INFARMED, emita parecer desfavorável à utilização do medicamento.

### **3.i. AUE ao abrigo da deliberação nº 105/CA/2007**

Este regulamento estabelece os procedimentos e as condições de atribuição das autorizações de utilização especial e de utilização excecional (AEX) de medicamentos para uso humano. As autorizações concedidas ao abrigo deste diploma têm sempre carácter temporário e meramente transitório, cessando sempre que o medicamento pelas mesmas abrangidas passe a estar efetivamente comercializado em Portugal ao abrigo de uma autorização de introdução no mercado ou de outra autorização com elas incompatíveis. Este regulamento restringe o pedido destes medicamentos a instituições autorizadas para aquisição direta de medicamentos ou entidades promotoras de medicamentos.

### **3.ii. Condições para autorização de AUE**

A AUE apenas poderá ser concedida para utilização de medicamentos:

- a) Com AIM em país estrangeiro;
- b) Sem AIM em país estrangeiro, cuja eficácia e segurança de emprego sejam fortemente presumidas à luz dos resultados de ensaios precedentes, nomeadamente realizados com vista a um pedido de AIM.

A autorização depende da verificação cumulativa das seguintes condições:

- a) A entidade requerente ser uma instituição de saúde com autorização de aquisição direta de medicamentos, nos termos estabelecidos na alínea d) do artigo 79.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto;
- b) Não existirem em Portugal medicamentos essencialmente similares, que apresentem idêntica composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas e forma farmacêutica, aprovados ou que tenham sido objeto de qualquer das outras autorizações ou registos previstos neste diploma, salvo se estes não estiverem a ser comercializados, conforme declaração expressa do titular de AIM ou do titular das restantes autorizações ou registos mencionados.
- c) Os medicamentos serem considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias e comprovadamente sem alternativa terapêutica;
- d) Tratando-se de medicamentos contendo estupefacientes ou substâncias psicotrópicas, a aquisição direta de medicamentos obedeça às condições especiais estabelecidas no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro, e no Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro;
- e) Não se tratar de medicamento abrangido pelo disposto no Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de Outubro, a adquirir por hospital do Serviço Nacional de Saúde.

### **3.iii. Pedido de AUE**

O pedido de AUE é apresentado ao INFARMED pelo diretor clínico ou entidade equivalente da instituição de saúde onde o medicamento vai ser administrado, mediante prévia autorização do respetivo órgão máximo de gestão, sob proposta fundamentada do diretor do serviço que se propõe utilizar o medicamento, e parecer da comissão de farmácia e terapêutica. Para os efeitos do número anterior, caso a instituição de saúde não possua comissão de farmácia e terapêutica, pode instruir o pedido com o parecer da Comissão de Ética para a Saúde.

Este pedido segue o disposto no artigo 16º e 17º da deliberação 05/CA2007, onde deve constar o seguinte:

1) O pedido de AUE de medicamentos requeridos ao abrigo de AIM em país estrangeiro deve ser obrigatoriamente instruído com os seguintes elementos:

- a) Identificação do estabelecimento de saúde onde o medicamento vai ser utilizado;
- b) Identificação do medicamento, incluindo a sua composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas, forma farmacêutica e apresentação;
- c) Identificação do titular da AIM, país de registo do medicamento, fabricante, país de fabrico, libertador de lote, país de libertação do lote, distribuidor no país de procedência, país de procedência, distribuidor em Portugal (se aplicável) e alfândega (se aplicável);
- d) Indicação do preço do medicamento por unidade e estimativa da despesa total;
- e) Cópia da AIM obtida no país de origem ou preferencialmente da última renovação, acompanhadas, quando aplicável, de documento comprovativo de que a AIM se mantém válida ou, em alternativa, certificado de exportação modelo OMS, identificando o titular de AIM;
- f) Cópia atualizada do resumo das características do medicamento ou, quando não exista, cópia de documento equivalente;
- g) Caso o medicamento não seja adquirido ao abrigo de AIM num Estado-Membro da União Europeia ou em país com o qual a União Europeia possua acordo de reconhecimento mútuo, documento comprovativo do cumprimento das boas práticas de fabrico;
- h) Declaração mencionada na alínea b) do n.º 1 do artigo 8.º, quando aplicável.

2) Quando o pedido de AUE se reporte a medicamentos de benefício clínico bem reconhecido não pertencentes ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, o pedido deverá ainda incluir justificação clínica que identifique:

- a) Indicações terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia;
- b) Estratégias terapêuticas para a situação clínica em causa;

- c) Listagem de terapêuticas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise;
  - d) Fundamentação científica da utilização do fármaco.
- 3) Quando o pedido de AUE se reporte a medicamentos com provas preliminares de benefício clínico adquirido ao abrigo de AIM em país estrangeiro, a instrução do pedido deverá conter ainda justificação clínica onde constem os elementos exigidos no número anterior e ainda os seguintes:
- a) Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico;
  - b) Quantidade do medicamento a utilizar, incluindo a dose diária, a duração prevista para o tratamento e o número e identificação dos doentes a tratar;
  - c) Declaração de que o ambiente em que o medicamento irá ser administrado dispõe de condições para o fazer com segurança, nomeadamente no que respeita a pessoal médico e de enfermagem, quando aplicável;
  - d) Declaração de consentimento informado do (s) doente (s), em termos idênticos ao estabelecido nos artigos 6.º a 8.º da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, com as necessárias adaptações.
- 4) O pedido de AUE de medicamentos não requeridos ao abrigo de AIM em país estrangeiro deve ser instruído com os seguintes elementos:
- a) Elementos exigidos nas alíneas a), b) e d) do ponto n.º 1 e alíneas c) e d) do ponto n.º 3;
  - b) Identificação do fabricante, país de fabrico, libertador de lote, país de libertação do lote, distribuidor no país de procedência, país de procedência e, se aplicável, distribuidor em Portugal e alfândega;
  - c) Certificado de exportação modelo OMS (quando o medicamento seja fabricado em país terceiro) ou licença de fabrico acompanhada de certificado do cumprimento de boas práticas de fabrico, quando o medicamento seja fabricado em país da União

Europeia ou em país com o qual a União Europeia possua acordo de reconhecimento mútuo;

d) Justificação clínica que, para além das informações referidas no n.º 2 e nas alíneas a) e b) do ponto n.º 3, refira a existência de provas experimentais preliminares, nomeadamente resultados de ensaios clínicos iniciais, que façam pressupor a factividade do medicamento na situação clínica em causa.

e) Cópias dos resultados das provas previstas na alínea anterior.

### **3.iv. Validade da AUE**

No disposto no referido regulamento, a determinação da validade de uma AUE é da competência do órgão máximo do INFARMED. Verificadas as circunstâncias, são definidas as condições a que esta deve obedecer, tendo em vista a garantia de acessibilidade e a correta utilização do medicamento.

As autorizações concedidas ao abrigo deste regulamento têm sempre carácter temporário e transitório, cessando sempre que o medicamento passe ser comercializado em Portugal, ao abrigo de AIM ou outra autorização.

A autorização pode caducar automaticamente assim que sejam esgotados os lotes correspondentes. Neste caso, excepcionalmente e devidamente justificado, o INFARMED poderá, no interesse dos doentes de forma a garantir o acesso aos medicamentos, conceder ao fabricante ou distribuidor, autorização para colocação no mercado os lotes estritamente necessários para colmatar a rutura de stock.

No caso de autorizações para utilização de medicamentos com benefício clínico conhecido, a autorização é válida até ao último dia do ano em que foi concedida.

Nas autorizações para utilização de medicamentos com provas preliminares de benefício clínico, a validade de autorização coincide com a duração do tratamento para o qual o medicamento foi solicitado, tendo o limite máximo de um ano. O INFARMED concederá o número de autorizações consideradas necessárias ao tratamento dos doentes

identificados pela instituição de saúde, isentando-a da apresentação para cada ano civil subsequente, da documentação, desde que se mantenha inalterada.

O INFARMED deve suspender por um prazo de 90 dias ou revogar a AUE, sempre que o medicamento em causa possa ser suscetível de apresentar risco para a saúde pública, ou quando não obedeça aos critérios de conformidade com as condições da respetiva autorização. (Deliberação nº 105/CA/2007 de 1 Março, 2007)

#### 4. Farmacoeconomia

A farmacoeconomia é uma disciplina derivada da economia da saúde e define-se como o estudo da avaliação económica do medicamento. A farmacoeconomia abrange a identificação, cálculo e comparação de custos com os benefícios de determinado tratamento. Alguns estudos nesta área visam identificar e quantificar custos diretos e indiretos relacionados com as doenças, que podem ser crónicas, incapacitantes e que apresentem grandes repercussões na sociedade. (Álvarez, 2001) (Wiest, 2010)

Durante os últimos anos, como resultado de vários fatores, a importância da farmacoeconomia tem sido crescente. Os recursos destinados aos cuidados de saúde são limitados em todos os países desenvolvidos, dado que as necessidades da população aumentam a uma taxa maior do que a dos recursos disponíveis. Isto deve-se, basicamente, ao envelhecimento da população (a população idosa consome 4 a 5 vezes mais recursos do que os jovens), ao desenvolvimento de novas tecnologias mais eficazes mas também mais caras, ao aumento das doenças crónico-degenerativas que necessitam de tratamentos mais prolongados e a uma maior procura e acesso da população à saúde. (Álvarez, 2001)

Os estudos farmacoeconómicos são um elemento-chave no processo de tomada de decisão relativamente à política de medicamentos, uma vez que irão permitir saber quais as opções mais eficientes, de entre todas as existentes, resultando num maior benefício terapêutico associado a um menor custo.

Assim, a avaliação económica dos medicamentos emerge como um instrumento único para definir se os gastos dos consumidores, das seguradoras e dos governos são compensados por ganhos de saúde, dadas as alternativas de emprego dos recursos disponíveis que existem para o mesmo fim. No setor dos medicamentos, esta abordagem é indispensável já que estes constituem o arsenal terapêutico de primeira linha para a prevenção e tratamento da maioria das doenças e, também, porque em muitos países o seu peso no orçamento da saúde não é desprezível (Despacho do Ministério da Saúde n.º 19 064/99, de 9 de Setembro., 1999)

A farmacoeconomia identifica, mede e compara os custos (recursos consumidos) e os resultados clínicos, económicos e humanísticos) dos medicamentos, das intervenções

médicas e serviços farmacêuticos, nos indivíduos, na sociedade e nos sistemas de saúde (DeSanVicente-Céllis, Salazar, Pineda-Tamayo, & Anaya, 2011)

De facto, a seleção de uma opção terapêutica considerando simultaneamente os custos e os resultados permite decisões a partir de critérios mais racionais, objetivos e transparentes. (Velásquez, 1999)

O objetivo da avaliação económica é identificar, medir, avaliar e comparar os custos e as consequências das alternativas a serem consideradas. O tipo de resposta às questões: ‘Comparam-se duas ou mais alternativas?’ e ‘Avaliam-se os custos e as consequências de ambas alternativas?’ permite distinguir se é uma avaliação económica parcial ou completa. (Trask, 2011)

O custo corresponde ao valor total dos insumos gastos para a utilização de um medicamento. Os custos podem ser classificados em diretos, indiretos ou intangíveis. Os custos diretos são os custos relacionados diretamente aos serviços de saúde, que implicam gastos imediatos. De uma forma genérica, correspondem aos custos nos cuidados médicos, tais como honorários dos profissionais de saúde, medicamentos, internamento, custos de transporte, etc. Os custos indiretos dizem respeito à perda de produtividade do doente perante o processo de envelhecimento ou morte precoce. Os custos intangíveis por sua vez dizem respeito a custos não mensuráveis, que incluem o sofrimentos, a dor, ansiedade, fadiga, decorrente da doença ou tratamento. (Wiest, 2010)

A análise farmacoeconómica pode ser efetuada através de diferentes métodos. Alguns dos métodos de avaliação económica utilizados no âmbito do sector da saúde são: a Análise de Minimização de Custos, a Análise Custo – Benefício, a Análise Custo – Efetividade e a Análise Custo – Utilidade. Apesar de as avaliações económicas completas proporcionarem geralmente informações de maior qualidade e utilidade, o tempo, os recursos e o esforço investidos também são consideráveis. (Trask, 2011)

A análise com base no método de **minimização de custos** é a forma mais simples de avaliação económica e compara os custos de duas ou mais alternativas cujos resultados clínicos sejam equivalentes, selecionando a alternativa com menor custo. (Goldman & Nair, 2007)

Um ponto crítico antes de realizar este estudo é a determinação da equivalência, que se pode efetuar a partir da informação de ensaios clínicos controlados ou meta-análise. Este tipo de análise é útil na comparação de medicamentos genéricos equivalentes em resultado, mas distintos no modo de administração e dosagens, como também, na comparação de genéricos com outros medicamentos de marca.

Uma análise **custo-benefício** é utilizada para comparar custos, e consequências, de duas ou mais alternativas com resultados similares ou diferentes. Neste tipo de estudos, tanto os custos implicados como os resultados clínicos obtidos são medidos em unidades monetárias. Este tipo de avaliação tem como vantagem permitir comparações de fármacos pertencentes a diferentes grupos terapêuticos (Mota, 2003). Para além disso, permitem eleger a alternativa que apresenta uma melhor relação custo-benefício, apesar de em várias situações ser muito difícil transformar dimensões intangíveis, como por exemplo, o sofrimento e a morte, em unidades monetárias. (Álvarez, 2001) (Goldman & Nair, 2007)

Nas análises **custo-efetividade** são comparados os custos e as consequências de terapias ou intervenções alternativas que têm resultados similares (Goldman & Nair, 2007). Neste tipo de análise os benefícios terapêuticos medem-se em unidades físicas ou naturais (como por exemplo: anos de vida ganhos, mortes evitadas, vidas salvas, dias sem dor, entre outros), e os custos em unidades monetárias (Álvarez, 2001). Apesar de ser o método farmacoeconómico que mais se utiliza, a grande desvantagem é a sua limitação em comparar apenas alternativas em que os resultados clínicos avaliados sejam expressos nas mesmas unidades físicas, ou seja, em fármacos pertencentes ao mesmo grupo terapêutico (por exemplo, dois ou mais antibióticos, etc) (Mota, 2003).

Todas estas técnicas aplicadas à avaliação económica de medicamentos resumem-se na seguinte tabela:

**Tabela III: Resumo das principais diferenças entre os quatro tipos de análise económica.**

<b>TIPO DE AVALIAÇÃO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>VANTAGEM</b>	<b>LIMITAÇÃO</b>
<b>Minimização de custos</b>	Aplica-se quando os tratamentos têm as mesmas consequências clínicas.	Simplicidade na aplicação	N.º reduzido de terapias com efeitos similares
<b>Custo-Efetividade</b>	Aplica-se quando existe um objetivo terapêutico bem definido.	Unidades dos efeitos são utilizadas na prática clínica diária	Comparação entre alternativas onde os resultados são expressos nas mesmas unidades físicas
<b>Custo-utilidade</b>	Aplica-se quando é importante valorizar a qualidade de vida.	Permite a integração dos efeitos num único valor de utilidade	Problemas de validade nos instrumentos de medida da utilidade
<b>Custo-benefício</b>	Aplica-se a valorização monetária dos benefícios, não suscita muita ambiguidade mas é de difícil implementação.	Permite comparar diferentes tipos de alternativas farmacológicas	Dificuldade de converter resultados de saúde em unidades monetárias

Adaptado (Medeiros, 2002) e (Mota, 2003).

No entanto, é importante identificar possíveis barreiras à utilização das avaliações económicas por parte dos profissionais de saúde. As principais razões documentadas e que dificultam a implementação de critérios de eficiência na tomada de decisões, são, principalmente, a falta de formação em farmacoeconomia e a dificuldade em entender este tipo de estudo ou na abordagem frequentemente realizada e que se distancia da prática diária. Outros argumentos que questionam a credibilidade das avaliações económicas são o facto de, na maioria dos casos, os estudos serem financiados pela indústria farmacêutica e também a ideia equívoca de entender as avaliações económicas como ferramentas puramente economizadoras (Díaz, Andrés, & Carrera-Huesoc, 2011).

## 5. Equidade e Acessos aos Cuidados de Saúde

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), todas as pessoas devem poder atingir o seu potencial máximo de saúde, sem que as circunstâncias económicas e sociais de cada um possam determinar a consecução deste objetivo. A equidade em saúde pode-se definir como a ausência de diferenças sistemáticas, potencialmente evitáveis, em um ou mais aspetos da saúde, entre grupos populacionais caracterizados social, geográfica ou demograficamente. Existem vários princípios de equidade em saúde, apelando cada um deles para noções de justiça na distribuição de cuidados. A equidade é um dos objetivos mais importantes adotados pelos sistemas de saúde modernos. Neste contexto, um aspeto fundamental é o acesso a cuidados de saúde de qualidade em função das necessidades clínicas dos cidadãos. (Furtado & Pereira, 2010)

O acesso aos cuidados de saúde é um conceito fundamental para as políticas de saúde. No entanto é uma ideia complexa e multifacetada ao contrário do que se poderia esperar. O acesso básico aos cuidados depende apenas da oferta desses cuidados, ou seja da sua disponibilidade. Havendo oferta adequada, a população tem oportunidade de utilizar os serviços e pode-se dizer que tem acesso aos cuidados de saúde.

No entanto, o acesso efetivo aos cuidados de saúde depende também de eventuais barreiras à utilização de cuidados de saúde, sejam elas económicas, sociais, organizacionais ou culturais. A utilização apropriada é, por sua vez, proporcional à manutenção, garantia e melhoria do estado de saúde de cada um. Nesse sentido, o acesso aos cuidados de saúde é essencialmente uma questão de permitir o acesso das pessoas ao seu potencial de saúde, devendo ser analisados os contextos económicos e culturais dos diferentes grupos da sociedade e das necessidades em saúde. Resumindo, a questão de acesso aos cuidados de saúde é indissociável da questão de equidade do sistema de saúde. Existem no entanto outras dimensões, tais como a adequação técnica da prestação de cuidados, mas o elemento mais importante na realização do direito de acesso aos cuidados de saúde será a questão de justiça distributiva no sistema. (Furtado & Pereira, 2010)

Neste contexto, existem fatores que podem afetar o acesso aos cuidados de acesso, são eles a disponibilidade, proximidade, custos, qualidade e aceitação.

**Disponibilidade:** relaciona-se com a existência de uma oferta adequada de serviços que possibilite a oportunidade de utilizar os cuidados de saúde. A disponibilidade pode também depender do tipo de cuidados cobertos pela rede pública de serviços de saúde

**Proximidade:** diz respeito à acessibilidade física ou geográfica dos cuidados e está associada à disponibilidade de cuidados.

**Custos:** refere-se aos custos decorrentes do consumo de serviços de saúde os quais podem incluir os encargos diretos de aquisição dos cuidados, como a parte não comparticipada de um medicamento, mas também os custos do transporte para aceder aos cuidados de saúde, os custos de espera para o atendimento. Os custos podem estar condicionados pela posse de seguros de saúde ou subsistemas públicos.

**Qualidade:** esta característica dos cuidados está relacionada não só com a qualidade dos serviços prestados mas também com a organização dos mesmos, em termos de horários de funcionamento, marcação de consultas, integração de cuidados, etc.

**Aceitação:** avalia se a prestação de cuidados de saúde corresponde às necessidades e expectativas dos utentes. Os serviços devem estar adequados às características dos diferentes grupos populacionais os quais podem percecionar de modo diferente os benefícios que podem adquirir da obtenção de cuidados de saúde.

De acordo com a Lei de Bases da Saúde é fundamental a igualdade dos cidadãos no acesso aos cuidados de saúde, independentemente da sua condição económica e social, bem como garantir a equidade na distribuição de recursos e na utilização de serviços. Este documento alerta também para o fato de que o Serviço Nacional de Saúde deve garantir a equidade no acesso aos cuidados, com o objetivo de atenuar os efeitos das desigualdades económicas, geográficas ou outras quaisquer. ( Lei de Bases da Saúde, Lei 48/90, 1990)

## CAPÍTULO II: METODOLOGIA

### 1. Metodologia

O presente estudo passou por várias fases: planeamento, critério utilizado na de recolha de dados, colheita de dados, processamento e interpretação de dados e por fim, a elaboração do trabalho.

Numa primeira intervenção efetuou-se uma revisão bibliográfica da legislação e de estudos existentes sobre medicamentos órfãos e doenças raras na Europa, esta pesquisa foi efetuada com base nos seguintes critérios:

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

Numa segunda fase foi efetuado um estudo observacional dos medicamentos órfãos utilizados nos Hospitais da Beira Interior:

- i. **Tipo de estudo** – Estudo observacional e comparativo de medicamentos órfãos utilizados em Portugal nos Hospitais da Beira Interior
- ii. **Local do estudo** – Hospitais da Beira Interior que compreendem o Centro Hospitalar Cova da Beira(CHCB), Unidade Local de Saúde(ULS) da Guarda e Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.
- iii. **Duração e período do estudo** – Entre Janeiro e Dezembro de 2013
- iv. **População do estudo** – Doentes possuidores de doenças raras dos Hospitais da Beira Interior

- v. **Tipo e técnica de amostragem e dimensão prevista da amostra** - Dados referentes ao consumo mensal de medicamentos em hospitais e instituições do SNS. A amostragem são os consumos de medicamentos órfãos nos Hospitais da Beira interior no período em estudo.
- vi. **Definição das variáveis em estudo:**
1. Doenças raras que estão associadas aos consumos medicamentos órfãos nos Hospitais da Beira Interior;
  2. Os medicamentos órfãos que têm AIM na União Europeia, mas não foram submetidos a uma avaliação económica em Portugal;
  3. Medicamentos que são de AUE;
  4. Medicamentos que incluem outras patologias para além das que justificam o seu estatuto de órfão;
  5. Várias alternativas terapêuticas no tratamento de cada doença rara envolvida no estudo.
- vii. **Métodos de recolha da informação** – Recolha de dados nos Hospitais da Beira Interior. Base de dados do INFARMED.
- viii. **Estratégia usada para o tratamento estatístico dos dados**- Toda a informação recolhida foi introduzida numa base de dados, construída para o efeito, em *software* Microsoft Office Excel (versão 2010), sendo posteriormente submetida a um tratamento estatístico (estatística descritiva).

Solicitou-se ao Centro de Informação do Medicamentos e Produtos de Saúde (CIMI) do INFARMED alguns dados necessários para este estudo. Este pedido foi feito por correio eletrónico, dirigido à diretora do CIMI (anexo I), que cedeu o consumo dos medicamentos órfãos por Hospital, em valor e volume acumulado em unidades consumidos, fornecidas em Código Hospitalar Nacional de Medicamentos (CHNM). Recorreu-se também aos seguintes *sites*: European Medicines Agency, Orphanet, World Health Organization, DrugBank.

Para a complementaridade dos dados, foi efetuado um pedido por escrito a solicitar o fornecimento relativo aos consumos de medicamentos órfãos no ano 2013. Assim como, o consumo das patologias associadas aos medicamentos órfãos, por valor e volume acumulado. Este pedido foi dirigido aos Hospitais: Centro Hospitalar Cova da Beira, Unidade Local de Saúde da Guarda e Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (anexo II). Tendo como objetivo fundamental, o consumo de medicamentos órfãos por patologia em cada unidade Hospitalar da Beira Interior no ano 2013.

Os dados recolhidos foram sujeitos a tratamento estatística, recorrendo ao programa Microsoft Office Excel (versão 2010), programa também utilizado para a realização dos gráficos.

## **2. Avaliação de dados**

Foram identificados os medicamentos órfãos através dos consumos enviados pelos Hospitais e Instituições do SNS, ao INFARMED. Através da identificação dos medicamentos órfãos, determinaram-se as doenças raras em causa através do RCM (Resumo das Características do Medicamento) de cada medicamento.

Foram identificados todos os medicamentos órfãos que têm AIM e os que necessitam de AUE por falta de AIM ou avaliação económica, identificando-se consecutivamente a disponibilidade destes medicamentos face aos regimes terapêuticos instituídos.

Identificaram-se os medicamentos órfãos que incluem outras patologias além das que justificam o seu estatuto de órfão, através da informação obtida por pesquisa de DCI (Denominação Comum Internacional) da substância ativa dos medicamentos órfãos.

Os consumos de medicamentos órfãos em meio hospitalar referem-se à cedência destes em regime de internamento e ambulatório durante o ano de 2013. A avaliação destes consumos foi efetuada a partir dos valores económicos acumulados dos respetivos medicamentos. O valor económico acumulado corresponde ao valor total do custo (preço de venda autorizado, com 6% de IVA) no ano de 2013, sendo a unidade monetária o euro.

Com base na distribuição do consumo por hospital das principais indicações terapêuticas dos medicamentos órfãos, foi possível identificar o grupo farmacoterapêutico com maior consumo de medicamentos órfãos na região da Beira Interior no ano 2013.

Foi ainda possível avaliar os custos envolvidos nos consumos diretos dos medicamentos órfãos nos Hospitais da região da Beira Interior, em relação aos restantes medicamentos usados em meio hospitalar; assim como avaliar os consumos de medicamentos órfãos na região e comparar à escala nacional;

Por fim, foi comparada a prevalência das doenças na região da Beira Interior em relação à realidade do país.

### **3. Descrição da Amostra**

A informação apresentada corresponde ao Centro Hospitalar Cova da Beira, Unidade Local de Saúde da Guarda e Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, pertencentes ao SNS, recolhida entre janeiro e dezembro de 2013. O Centro Hospitalar Cova da Beira dá apoio aos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor, abrangendo uma população com cerca de 100 000 habitantes. A Unidade Local de Saúde da Guarda dá apoio a toda a área abrangida geograficamente, ou seja todo o distrito da Guarda, abrangendo uma população de 160 000 habitantes. A Unidade Local de Saúde de Castelo Branco dá apoio aos concelhos de Castelo Branco, Idanha-a-Nova, Penamacor, Vila Velha de Rodão, Oleiros, Proença-a-Nova, Sertã e Vila de Rei, abrangendo cerca de 108 395 habitantes. (Ministério da Saúde, 2014)

O estudo refere-se à região da Beira Interior, aos quais estão associados o Centro Hospitalar Cova da Beira, a Unidade Local de Saúde da Guarda e a Unidade Local de Saúde de Castelo Branco.

Os resultados são apresentados em valor acumulado (euros) e em volume acumulado (unidades consumidas de Código Hospitalar Nacional do Medicamentos (CHNM)).

Foi efetuado um pedido de recolha de dados de volume e valor acumulado de medicamentos órfãos aos hospitais em estudo, dos quais, apenas foi autorizado a recolha

no Centro Hospitalar Cova da Beira (Anexo II). Por este motivo procedeu-se ao estudo dos dados de forma diferenciada. Os dados do Centro Hospitalar Cova da Beira vão ser analisados por volume e valor acumulado por medicamento órfão consumido em 2013. Os outros dois hospitais (ULS Guarda e ULS Castelo Branco) vão ser analisados por valor de consumo por grupo farmacoterapêutico por não ser possível obter dados em volume e valor acumulados por medicamento órfãos e por patologia associada.

Por falta de dados em relação aos Hospitais: ULS da Guarda e ULS de Castelo Branco, os dados relativos ao valor por patologia nestes hospitais foram identificados para o grupo farmacoterapêutico: Oncológico e Hipertensão Arterial Pulmonar, não tendo obtido dados para outros grupos. Para o Centro Hospitalar Cova da Beira foram obtidos os dados por patologia e por medicamento órfão associado.

## CAPÍTULO III: RESULTADOS

### 1. Identificação e caracterização dos medicamentos órfãos relacionados com o tratamento das diversas doenças raras em Portugal

A tabela identifica os medicamentos órfãos disponíveis em Portugal no ano de 2013.

**Tabela IV: Identificação dos medicamentos órfãos em Portugal no ano 2013 (INFARMED,2013)**

SUBSTÂNCIA ATIVA	FORMA FARMACÊUTICA	DOSAGEM
Acetato de zinco	Cápsula	25 mg
Acetato de zinco	Cápsula	50 mg
Ácido 5-aminolevulínico	Pó para solução oral	1.5 g
Ácido carginolítico	Comprimido dispersível	200 mg
Alglucosidase alfa	Pó para concentrado para solução para perfusão	50 mg
Ambrisentano	Comprimido revestido por película	10 mg
Ambrisentano	Comprimido revestido por película	5 mg
Amifampridina	Comprimido	10 mg
Anagrelida	Cápsula	0.5 mg
Azacidina	Pó para suspensão injetável	100 mg
Aztreonam	Pó e solvente para solução para inalação por nebulização	75 mg/1 ml
Betaína	Pó oral	1000 mg
Bosentano	Comprimido revestido por película	125 mg
Bosentano	Comprimido dispersível	32 mg
Bosentano	Comprimido revestido por película	62.5 mg
Brentuximab vedotina	Pó para concentrado para solução para perfusão	50 mg
Cladribina	Solução injetável	2 mg/ml
Clofarabina	Concentrado para solução para perfusão	1 mg/ml
Dasatinib	Comprimido revestido por película	100 mg
Dasatinib	Comprimido revestido por película	140 mg
Dasatinib	Comprimido revestido por película	20 mg
Dasatinib	Comprimido revestido por película	50 mg
Dasatinib	Comprimido revestido por película	80 mg
Desferriroxo	Comprimido dispersível	125 mg
Desferriroxo	Comprimido dispersível	250 mg
Desferriroxo	Comprimido dispersível	500 mg
Eculizumab	Concentrado para solução para perfusão	300 mg
Estiripentol	Cápsula	250 mg
Estiripentol	Pó para suspensão oral	250 mg

Estiripentol	Pó para suspensão oral (Saquetas)	250 mg
Estiripentol	Cápsula	500 mg
Estiripentol	Pó para suspensão oral	500 mg
Estiripentol	Pó para suspensão oral (Saquetas)	500 mg
Everolímus	Comprimido	5 mg
Everolímus	Comprimido	2.5 mg
Galsulfase	Concentrado para solução para perfusão	1 mg/ml
Ibuprofeno	Solução injetável	5 mg/ml
Icatibant	Solução injetável	30 mg/3 ml
Idursulfase	Concentrado para solução para perfusão	2 mg/ml
Lenalidomida	Cápsula	10 mg
Lenalidomida	Cápsula	15 mg
Lenalidomida	Cápsula	25 mg
Lenalidomida	Cápsula	5 mg
Mecassermina	Solução injetável	10 mg/ml
Mercaptopurina	Suspensão oral	20 mg/ml
Miglustato	Cápsula	100 mg
Mitotano	Comprimido	500 mg
Nilotinib	Cápsula	150 mg
Nilotinib	Cápsula	200 mg
Nitisona	Cápsula	10 mg
Nitisona	Cápsula	5 mg
Plerixafor	Solução injetável	20 mg/ml
Romiplostim	Pó para solução injetável	250 µg
Romiplostim	Pó para solução injetável	500 µg
Rufinamida	Comprimido revestido por película	100 mg
Rufinamida	Comprimido revestido por película	200 mg
Rufinamida	Suspensão oral	40 mg/ml
Ruxolitinib	Comprimido	15 mg
Ruxolitinib	Comprimido	20 mg
Sildenafil	Comprimido revestido por película	20 mg
Sorafenib	Comprimido revestido por película	200 mg
Tafamidis	Cápsula mole	20 mg
Talidomida	Cápsula	50 mg
Temsirolímus	Concentrado e solvente para solução para perfusão	25 mg/ml
Tiotepa	Pó para concentrado para solução para perfusão	100 mg
Tiotepa	Pó para concentrado para solução para perfusão	15 mg
Trabectedina	Pó para concentrado para solução para perfusão	0.25 mg
Trabectedina	Pó para concentrado para solução para perfusão	1 mg
Velaglucerase alfa	Pó para solução para perfusão	400 U
Ziconotida	Solução para perfusão	0.1 mg/1 ml

Foram identificadas as respetivas doenças órfãs para cada um dos medicamentos órfãos em estudo. Estes medicamentos correspondem a um total de 48, as respetivas doenças foram identificadas através dos RCM's das substâncias ativas. É de salientar que podem existir doenças raras em Portugal para as quais ainda não existem tratamentos ou mesmo identificação da doença. Estes medicamentos correspondem aos medicamentos órfãos utilizados em Portugal no ano de 2013.

A tabela V identifica os medicamentos órfãos e as doenças raras associadas, assim como, as respetivas alternativas terapêuticas usadas em Portugal no ano de 2013. As doenças para as quais existem mais alternativas terapêuticas são: a Leucemia Mieloide Crónica e Aguda, Mieloma Múltiplo e Hipertensão Arterial Pulmonar.

As alternativas terapêuticas existentes em 2013 em Portugal para a Leucemia Mieloide Crónica são o Dasatinib e o Nilotinib, enquanto que para o Mieloma Múltiplo são a Lenalidomida, a Talidomida e o Trióxido de Arsénio. A Hipertensão Arterial Pulmonar tem em 2013 como alternativa terapêutica o Bosentano, o Sildenafil e o Ambrisentano.

**Tabela V: Medicamentos Órfãos e indicações terapêuticas para as respetivas doenças raras usadas em Portugal no ano 2013**

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>INDICAÇÃO TERAPÊUTICA ÓRFÃ</b>
<b>Acetato de zinco</b>	Doença de Wilson
<b>Ácido 5-aminolevulínico</b>	Glioma
<b>Ácido carglúmico</b>	Hiperamoniemia provocada por uma deficiência de N-acetilglutamato sintase
<b>Alglucosidase alfa</b>	Terapêutica de substituição enzimática prolongada (TSE) em doentes com um diagnóstico confirmado da doença de Pompe
<b>Ambrisentano</b>	Hipertensão Arterial Pulmonar, Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica
<b>Amifampridina</b>	Tratamento sintomático da síndrome miasténica de Lambert-Eaton (LEMS) em adultos
<b>Anagrelida</b>	Trombocitémia Essencial
<b>Azacitidina</b>	Leucemia Mielóide Aguda; Síndromas Mielodisplásicos

<b>Aztreonam</b>	Terapêutica de supressão de infeções pulmonares crónicas devido a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em doentes com fibrose quística
<b>Betaína</b>	Homocistinúria
<b>Bosentano</b>	Hipertensão Arterial Pulmonar; Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica; Esclerose Sistémica; Fibrose Pulmonar Idiopática
<b>Brentuximab vedotina</b>	Linfoma Hodgkin e Não-Hodgkin
<b>Bussulfano</b>	Tratamento condicionante (de preparação) de adultos e crianças antes de um transplante de células progenitoras hematopoiéticas
<b>Cladribina</b>	Tratamento de leucemia de células pilosas
<b>Clofarabina</b>	Leucemia Linfoblástica Aguda em doentes pediátricos
<b>Dasatinib</b>	Tratamento de doentes adultos com Leucemia Mielóide Crónica (LMC); Tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) positiva para o cromossoma Filadélfia (PH+) e com LMC linfoblástica
<b>Desferrioxol</b>	Sobrecarga Crónica de Ferro
<b>Eculizumab</b>	Tratamento de doentes com hemoglobinúria paroxística noturna
<b>Estiripentol</b>	Tratamento adjuvante de convulsões refratárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância
<b>Everolimus</b>	Carcinoma das células renais
<b>Galsulfase</b>	Mucopolissacaridose tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)
<b>Ibuprofeno</b>	Persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional inferior a 34 semanas
<b>Icatibant</b>	Tratamento sintomático de episódios agudos de angioedema hereditário (AEH) em doentes adultos
<b>Idursulfase</b>	Síndrome de Hunter
<b>Iloprost</b>	Hipertensão Pulmonar Primária
<b>Laronidase</b>	Mucopolissacaridose I
<b>Lenalidomida</b>	Mieloma múltiplo
<b>Mecasermina</b>	Tratamento a longo prazo de deficiências do crescimento em crianças e adolescentes com deficiência primária grave de fator de crescimento-1 insulin-like (IGFD primária)

<b>Mercaptopurina</b>	Tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA)
<b>Miglustato</b>	Doença de Niemann-Pick, tipo C
<b>Mitotano</b>	Carcinoma adrenocortical
<b>Nilotinib</b>	Tratamento de doentes adultos com Leucemia Mielóide Crónica positiva para o cromossoma Filadélfia (PH+)
<b>Nitisona</b>	Tirosinemia hereditária do tipo 1; Alcaptonúria
<b>Pegvisomant</b>	Acromegália
<b>Plerixafor</b>	Transplante autólogo em doentes com linfoma ou mieloma múltiplo
<b>Romiplostim</b>	Púrpura Trombocitopénica Idiopática
<b>Rufinamida</b>	Terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões associadas ao Síndrome de Lennox-Gastaut, em doentes com 4 anos de idade ou mais
<b>Ruxolitinib</b>	Mielofibrose idiopática crónica
<b>Sildenafil</b>	Hipertensão Arterial Pulmonar
<b>Sorafenib</b>	Carcinoma hepatocelular; Carcinoma de células renais avançado
<b>Tafamidis</b>	Tratamento da amiloidose
<b>Talidomida</b>	Mieloma Múltiplo
<b>Temsirolimus</b>	Carcinoma de células renais avançado
<b>Tiotepa</b>	Tratamento de condicionamento antes de transplante alogénico ou autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) nas doenças hematológicas (em associação com outros medicamentos quimioterapêuticos)
<b>Trabectedina</b>	Tratamento de doentes com sarcoma avançado dos tecidos moles. Tratamento de doentes que sofreram uma recaída de cancro dos ovários sensível à platina
<b>Trióxido de Arsénio</b>	Leucemia promielocítica aguda, mieloma múltiplo e síndromas mielodisplásicos
<b>Velaglucerase alfa</b>	Terapêutica de substituição enzimática (TSE) a longo prazo em doentes com doença de Gaucher de Tipo 1
<b>Ziconotida</b>	Dor crónica e intensa em doentes que necessitam de um analgésico por injeção intratecal

## 2. Identificação de medicamentos órfãos que têm AIM e que necessitam de AUE a nível nacional

Dos 48 medicamentos órfãos identificados com AIM na Europa, 47 são medicamentos com autorização de introdução no mercado português, que não necessitam atualmente de AUE. Apenas a Mercaptopurina é um medicamento com Autorização de Utilização Especial.

**Tabela VI: Medicamentos órfãos com AIM em Portugal no ano 2013**

Substâncias Ativas com AIM em Portugal no ano 2013		
Acetato de zinco	Desferrasiroxo	Nitisona
Ácido 5-aminolevulínico	Eculizumab	Pegvisomant
Ácido carginolítico	Estiripentol	Plerixafor
Alglucosidase alfa	Everolímus	Romiplostim
Ambrisentano	Galsulfase	Rufinamida
Amifampridina	Ibuprofeno	Ruxolitinib
Anagrelida	Icatibant	Sildenafil
Azacitidina	Idursulfase	Sorafenib
Aztreonam	Iloprost	Tafamidis
Betaína	Laronidase	Talidomida
Bosentano	Lenalidomida	Temsirolímus
Bussulfano	Mecassermina	Tiotepa
Brentuximab vedotina	Mercaptopurina	Trabectedina
Cladribina	Miglustato	Trióxido de Arsénio
Clofarabina	Mitotano	Velaglucerase alfa
Dasatinib	Nilotinib	Ziconotida

## 3. Identificação de Medicamentos Órfãos que incluem outras patologias além das que justificam o estatuto

Os medicamentos órfãos quando sujeitos ao processo de AIM apenas devem abranger as indicações terapêuticas que lhe concederam o estatuto. Quando isso não acontece, poderá haver um pedido distinto de AIM, relativo às indicações não abrangidas pelo regulamento de medicamento órfão.

O Sildenafil e o Ibuprofeno são dois medicamentos órfãos que apresentam indicação de utilização em outras patologias para além das órfãs.

**Tabela VII: Medicamentos órfãos que incluem outras patologias para além das órfãs**

<b>Substância ativa</b>	<b>Indicação Terapêutica Órfã</b>	<b>Outras indicações</b>
<b>Ibuprofeno</b>	Persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional inferior a 34 semanas	Em Reumatologia: osteoartrose, artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, espondilite anquilosante, reumatismo extra-articular. Como analgésico: dor pós-traumática (entorses, contusões, luxações, fraturas), dor pós-cirúrgica (cirurgia geral, episiotomia, extração dentária), odontalgia, dismenorreia, dor ligeira a moderada, cefaleias. Como antipirético: febre de diversas etiologias.
<b>Sildenafil</b>	Hipertensão Arterial Pulmonar	Tratamento de homens com disfunção eréctil, definida como a incapacidade para obter ou manter uma ereção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

Segundo a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), o sildenafil pertence ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos utilizados na disfunção eréctil com o código: G04B E03. No entanto há aprovação de duas AIM distintas, para cada uma das indicações.

O sildenafil pertence ao grupo dos medicamentos denominados inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5), o que significa que funciona bloqueando a enzima PDE5, presente nos vasos sanguíneos pulmonares.

Quando a enzima é bloqueada, a substância chamada “monofosfato de guanosina cíclico” (GMPc) não pode ser degradada e permanece nos vasos pulmonares, levando ao relaxamento e à dilatação dos vasos. Em doentes com Hipertensão Arterial Pulmonar, o sildenafil dilata as artérias pulmonares, baixando a pressão do sangue e, dessa forma, melhorando os sintomas.

O Pedeia<sup>®</sup> é utilizado no tratamento da persistência do canal arterial em bebés recém-nascidos prematuros que tenham nascido seis semanas ou mais antes do tempo (idade gestacional inferior a 34 semanas). A persistência do canal arterial é uma patologia

em que o canal arterial (vaso sanguíneo que permite que o sangue se desvie dos pulmões do bebé antes do nascimento) não fecha após o nascimento, dando origem a problemas cardíacos e pulmonares no bebé. Dado ser reduzido o número de bebés nascidos com persistência do canal arterial, esta doença é rara, e o Pedeia<sup>®</sup> foi classificado como um ‘medicamento órfão’ (medicamento utilizado em doenças raras) em 14 de Fevereiro de 2001.

#### **4. Identificação da disponibilidade dos regimes terapêuticos instituídos**

Todas as terapias instituídas com estes medicamentos encontram-se sujeitas a receita médica restrita, de acordo com a alínea c) do artigo 118º do D.L. 176/2006.

A disponibilidade terapêutica dos medicamentos órfãos com AIM normalmente é fácil, o que já não acontece com os medicamentos de AUE. Para a sua utilização, devem ser adquiridos no país onde tenham sido alvo de AIM. Caso exista AIM em Portugal por processo centralizado, estes necessitam de avaliação económica por parte do INFARMED. É efetuado um pedido de AUE ao INFARMED, que após autorização se desenvolve o processo de aquisição e de cedência dos medicamentos. Os medicamentos que não têm AIM em Portugal, normalmente o seu valor de custo é mais elevado. Dos medicamentos órfãos em estudo, apenas a Mercaptopurina é um medicamento com Autorização de Utilização Especial.

A Mercaptopurina é usada para o tratamento de crianças, adolescentes e adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Dado o número de doentes afetados por LLA ser pequeno, a doença é considerada “rara”, pelo que a Mercaptopurina foi designada “medicamento órfão” (medicamento utilizado em doenças raras) em 30 de abril de 2009, com o nome comercial Xaluprine<sup>®</sup>. O produto é comercializado no Reino Unido, Irlanda, Alemanha, Suécia, Dinamarca, Noruega, Islândia e Países Baixos. Em 9 de março de 2012, a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Xaluprine<sup>®</sup>, tendo sido o Reino Unido o país de origem da AIM. (EMA, 2013)

## 5. Consumo de medicamentos órfãos em Portugal no ano 2013

O consumo refere-se ao valor acumulado entre janeiro e dezembro de 2013. De acordo com a tabela VIII, no ano de 2013 o valor acumulado mais elevado verificou-se para o Tafamidis com um valor total de 14 418 414 euros e uma variação homóloga de 254.3%, seguido do Bosentano com um valor acumulado de 9 022 902 euros e uma variação homóloga de -12,9%. A variação homóloga mais significativa foi a do Ruxolitinib, com uma variação de 3595,3%.

Tabela VIII: Evolução do consumo de medicamentos órfãos em Portugal no ano 2013

SUBSTÂNCIA ATIVA	VALOR ACUMULADO (Jan-Dez2013) (Euros)	VARIAÇÃO HOMÓLOGA
Acetato de zinco	45 864	28,5%
Ácido 5-aminolevulínico	69 514	174,3%
Ácido carginólico	15 372	-3,8%
Alglucosidase alfa	5 526 978	-0,6%
Ambrisentano	1 059 027	-4,6%
Amifampridina	232 937	13,4%
Anagrelida	854 357	-21,8%
Azacitidina	3 572 748	22,9%
Aztreonam	304 210	527,7%
Betaína	85 392	30,6%
Bosentano	9 022 902	-12,9%
Brentuximab vedotina	31 797	-
Bussulfano	322 559	0,4%
Cladribina	31 079	278,2%
Clofarabina	327 885	1,2%
Dasatinib	4 797 428	2,0%
Desferrasiroxi	507 805	-11,7%
Eculizumab	754 058	73,7%
Estiripentol	151 527	5,1%
Everolimus	162 748	308,1%
Galsulfase	5 335 150	-5,9%
Ibuprofeno	59 547	-15,9%
Icatibant	65 074	-24,1%
Idursulfase	1 792 097	3,0%
Iloprost	973 550	-5,6%

<b>SUBSTÂNCIA ATIVA</b>	<b>VALOR ACUMULADO (Jan-Dez2013) (Euros)</b>	<b>VARIAÇÃO HOMÓLOGA</b>
Laronidase	1 075 696	-0,6%
Lenalidomida	7 559 307	16,6%
Mecasserrina	137 169	-16,0%
Mercaptopurina	44 097	-
Miglustato	757 088	10,0%
Mitotano	183 809	12,8%
Nilotinib	1 048 027	30,7%
Nitisona	343 766	49,2%
Pegvisomant	801 543	-0,7%
Plerixafor	609 856	117,2%
Romiplostim	1 032 067	21,0%
Rufinamida	377	-17,5%
Ruxolitinib	319 625	3595,3%
Sildenafil	1 459 843	8,9%
Sorafenib	2 937 662	9,7%
Tafamidis	14 418 414	254,3%
Talidomida	2 129 396	-6,9%
Temsirolimus	415 359	-31,7%
Tiotepa	111 328	4,7%
Trabectedina	1 379 079	28,0%
Trióxido de arsénio	111 452	5,1%
Velaglucerase alfa	1 899 215	-12,0%
Ziconotida	12 128	-31,0%
<b>Consumo Total de MO em Portugal Jan/Dez 2013</b>	<b>74 887 906€</b>	<b>19,4%</b>

## **6. Identificação do grupo farmacoterapêutico com maior consumo de medicamentos órfãos na região da Beira Interior no ano 2013**

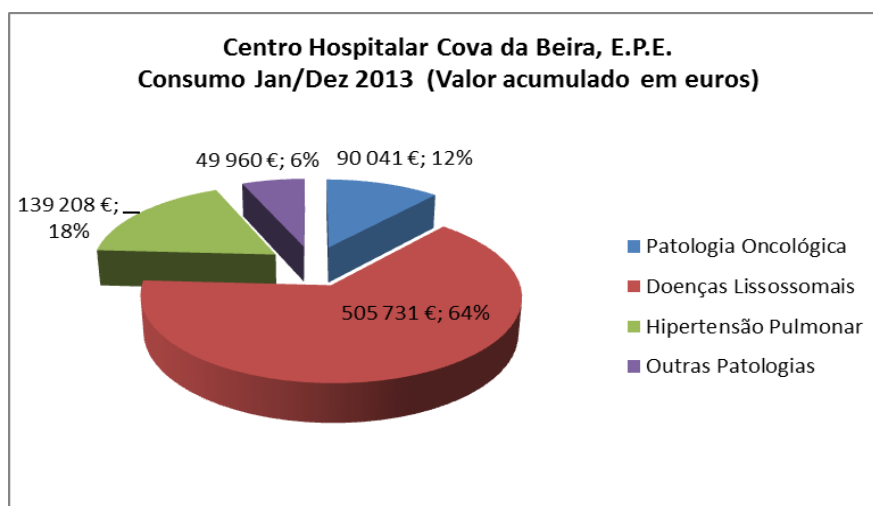
Para uma melhor perceção do consumo do valor acumulado destes medicamentos, efetuou-se uma avaliação por indicações terapêuticas e respetivos grupos terapêuticos, tendo por base as indicações dos respetivos RCM.

Na tabela IX encontram-se agrupados os consumos de medicamentos de valor acumulado por indicações terapêuticas nas 3 unidades hospitalares que foram alvo de estudo. Pode-se verificar que o valor total de consumo de medicamentos órfãos é superior no Centro Hospitalar Cova da Beira. Esta unidade hospitalar é a única onde se conseguiu obter valores sobre o consumo de medicamentos para doenças Lisossomais. Na Unidade Local de Saúde da Guarda apenas são conhecidos dados de consumos de medicamentos órfãos para Doenças Oncológicas e Hipertensão Pulmonar.

**Tabela IX: Distribuição do consumo por hospital das principais indicações terapêuticas dos medicamentos órfãos no ano 2013**

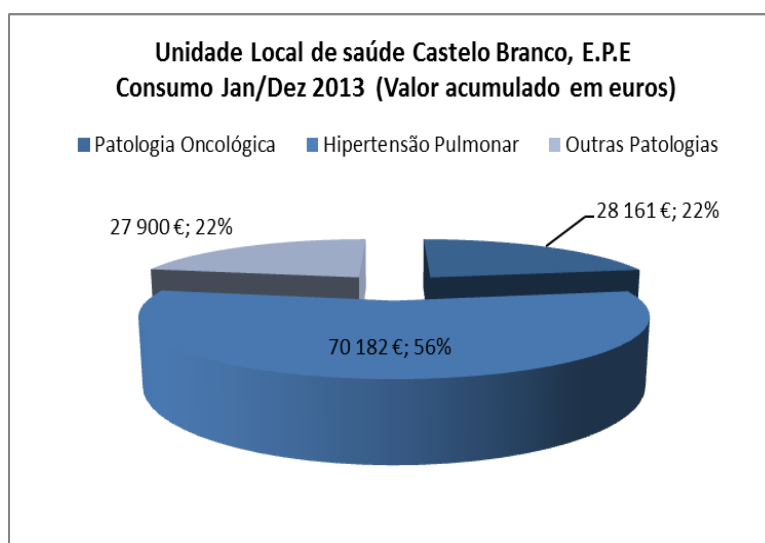
	<b>Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.</b>	<b>Unidade Local de saúde Castelo Branco, E.P.E</b>	<b>Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.</b>
	Consumo Jan/Dez 2013	Consumo Jan/Dez 2013	Consumo Jan/Dez 2013
	(Valor acumulado em euros)	(Valor acumulado em euros)	(Valor acumulado em euros)
<b>Patologia Oncológica</b>	90 041	28 161	6 559
<b>Doenças Lisossomais</b>	505 731	-	-
<b>Hipertensão Arterial Pulmonar</b>	139 208	70 182	5 125
<b>Outras Patologias</b>	49 960	27 900	-
<b>Consumo Total de MO Jan/Dez 2013</b>	<b>784 940€</b>	<b>126 243€</b>	<b>11 684€</b>
<b>Consumo Global de Medicamentos Jan/Dez 2013</b>	<b>7 464 103€</b>	<b>5 433 339€</b>	<b>5 854 722€</b>

Através da análise do consumo em valor acumulado por indicações terapêuticas destes medicamentos em cada unidade hospitalar, pode-se verificar que no Centro Hospitalar Cova da Beira o grupo terapêutico com um consumo mais elevado pertence ao grupo farmacoterapêutico Metabólico/Endócrino, correspondente à indicação terapêutica de doenças lisossomais, com um valor anual de consumo de 505 731 €, representado uma percentagem de 64% do total de consumo em valor, como se pode verificar na figura III.



**Figura III: Consumo de medicamentos órfãos em valor acumulado por indicação terapêutica no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano 2013**

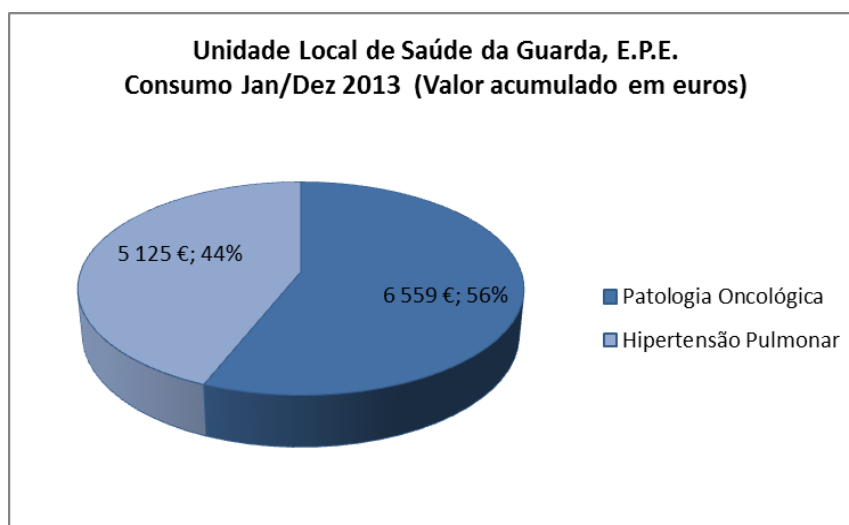
Na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, o grupo farmacoterapêutico com um consumo mais elevado é o grupo Cardiovascular/Respiratório com indicação terapêuticas para a Hipertensão Arterial Pulmonar (56%).



**Figura IV: Consumo de medicamentos órfãos em valor acumulado por indicação terapêutica na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco no ano 2013.**

Na Unidade Local de Saúde da Guarda as doenças Oncológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar têm um consumo semelhante. No entanto, as doenças oncológicas têm um consumo de medicamentos órfãos um pouco superior. O grupo Hematológico é o grupo

farmacoterapêutico com um consumo superior, com uma percentagem de 56% do valor total de consumo de medicamentos órfãos.



**Figura V: Consumo de medicamentos órfãos em valor acumulado por indicação terapêutica na Unidade Local de Saúde da Guarda no ano 2013.**

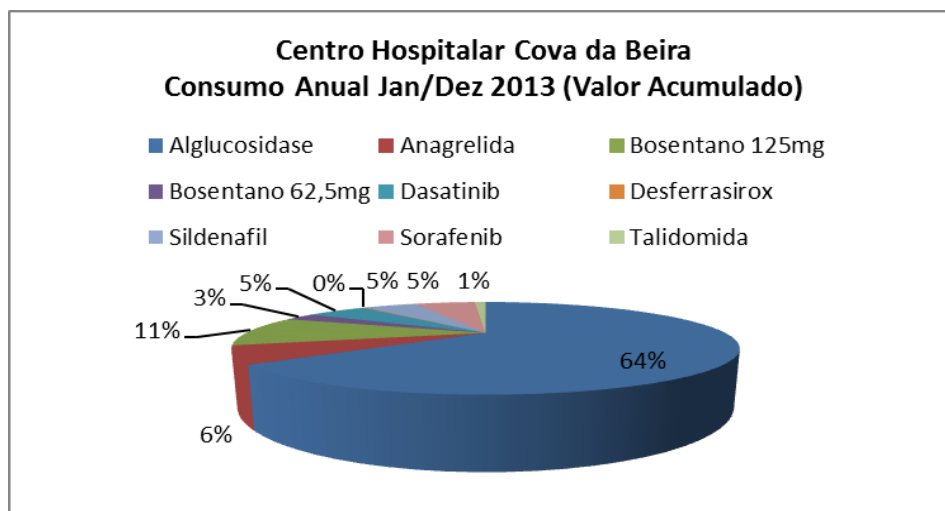
Foram obtidos ainda os dados por patologia e por medicamento órfão associado para o Centro Hospitalar Cova da Beira. A tabela X engloba o consumo de medicamentos órfãos no ano de 2013, nesta unidade hospitalar.

**Tabela X: Consumo Anual de Medicamentos Órfãos no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano 2013**

Substância Ativa	Consumo Anual (Volume Acumulado)	Consumo Anual (Valor Acumulado em euros)	Patologia Associada	Doentes em tratamento
<b>Alglucosidase</b>	939	505 731	Doença de Pompe	2
<b>Anagrelida</b>	9 254	48 378	Trombocitémia Essencial	11
<b>Bosentano 125mg</b>	2 077	82 372	Hipertensão Arterial Pulmonar	4
<b>Bosentano 62,5mg</b>	505	20 317	Hipertensão Arterial Pulmonar	2
<b>Dasatinib</b>	354	40 448	Leucemia Mielóide Crónica	2
<b>Desferrirosirox</b>	70	1 582	Sobrecarga Crónica de Ferro	1
<b>Sildenafil</b>	6 608	36 519	Hipertensão Arterial Pulmonar	6
<b>Sorafenib</b>	1 341	41 931	Carcinoma Hepatocelular	1
<b>Talidomida</b>	556	7 662	Mieloma Múltiplo	2
<b>Total:</b>	<b>21 717 Unidades</b>	<b>784 940€</b>	<b>-</b>	<b>33 Doentes</b>

Da análise da tabela pode-se verificar que o medicamento com maior consumo em unidades é a Anagrelida, com 9 254 unidades gastas, no entanto em valor acumulado, o

consumo deste medicamento não é o mais significativo. Como se pode verificar no gráfico, a Alglucosidase é o medicamento órfão com maior consumo em valor com uma percentagem de 64% do valor total de medicamentos órfãos.



**Figura VI: Consumo anual de medicamentos órfãos em valor acumulado, no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano 2013**

Se for efetuada uma análise ao consumo anual em valor acumulado por patologia, pode-se verificar que Doença de Pompe (pertence ao grupo das doenças Lisossomais e ao grupo farmacoterapêutico Metabólico/Endócrino) é a doença com maior consumo em valor de medicamentos órfãos (505 731 euros), logo seguida da Hipertensão Arterial Pulmonar com um valor de 139 208 euros. O gráfico da figura VII evidencia a discrepância de valores.

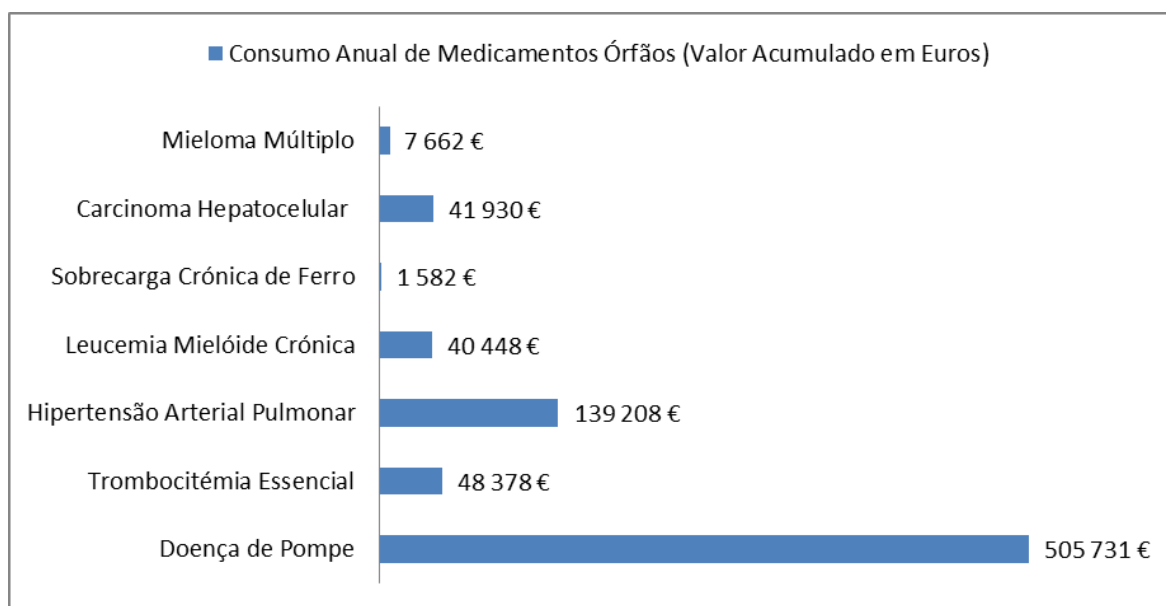
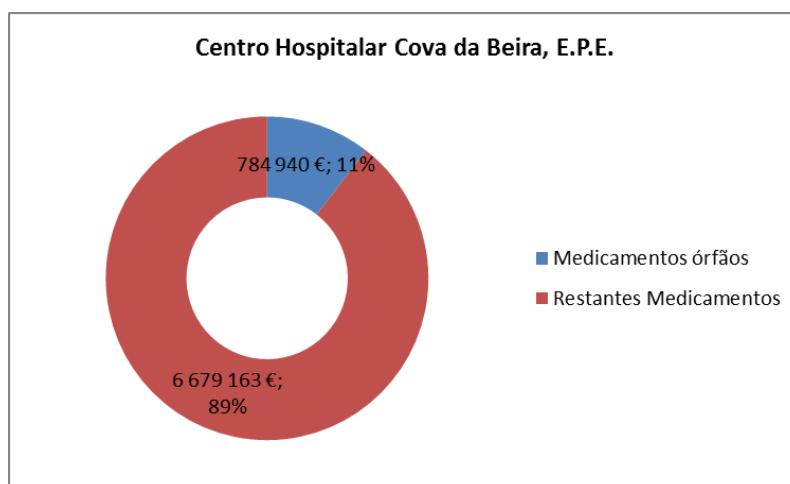


Figura VII: Consumo Anual em Valor Acumulado por patologia no Centro Hospitalar Cova da Beira no ano de 2013

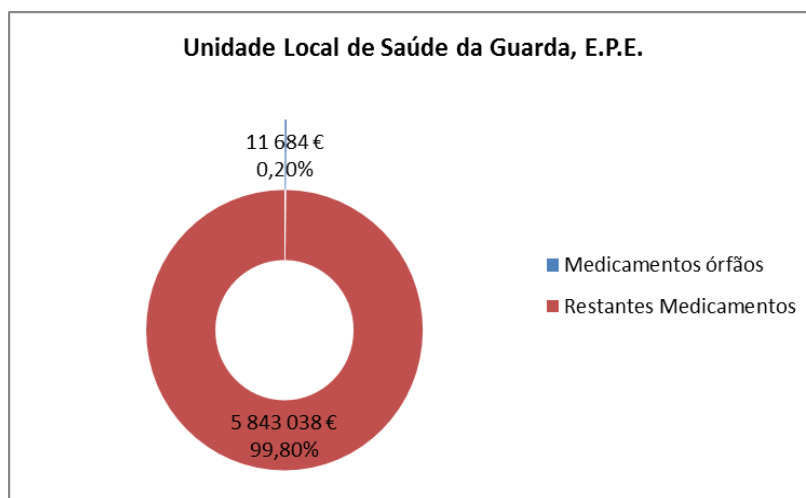
#### **7. Avaliação dos custos envolvidos nos consumos diretos dos medicamentos órfãos nos Hospitais da região da Beira Interior em relação aos restantes medicamentos usados em meio hospitalar**

O consumo de medicamentos órfãos no Centro Hospitalar Cova da Beira representa um consumo em valor de 11% do total de medicamentos nesta unidade hospitalar gastos no ano de 2013 (como se pode verificar na figura VIII). Num universo de 7 464 103 euros gastos em medicamentos no ano de 2013 incluindo ambulatório e internamento, foram gastos 784 940 € em medicamentos órfãos.



**Figura VIII: Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total com medicamentos no ano de 2013 no Centro Hospitalar Cova da Beira no total.**

Na Unidade Local de Saúde da Guarda o gasto em medicamentos órfãos representa uma parte ínfima dos restantes medicamentos gastos em meio hospitalar, com uma percentagem de 0,20%, não sendo um gasto significativo.



**Figura IX: Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total com medicamentos no ano de 2013 na Unidade Local de Saúde da Guarda**

Na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco a percentagem de consumo de medicamentos em valor é de 2%, não sendo também uma percentagem muito significativa.

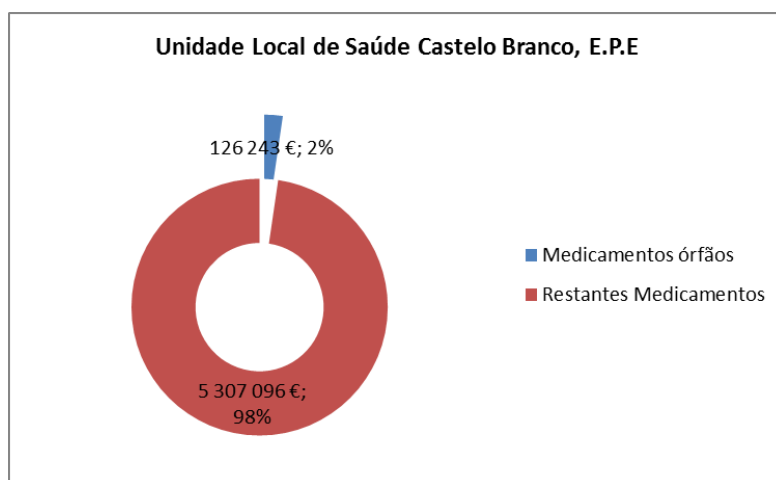


Figura X: Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total com medicamentos no ano de 2013 na Unidade Local de saúde de Castelo Branco

## 8. Comparação da prevalência das doenças na região em relação à realidade do país

Comparando a prevalência das doenças raras existentes na área a que o Centro Hospitalar Cova da Beira dá apoio (tabela XI), em relação à prevalência das doenças no resto do país, a Doença de Pompe tem uma prevalência superior às outras doenças em que existem números de casos conhecidos. A doença de Pompe consiste numa doença neuromuscular rara, debilitante e progressiva, com risco de vida para o doente, cujas manifestações clínicas são bastante variáveis e podem ocorrer, quer durante a infância, quer na idade adulta. Afeta particularmente os músculos esqueléticos e respiratórios, com variados graus de gravidade, e que, na forma infantil, está associado a cardiomiopatia hipertrófica. A doença é causada por uma deficiência na alfa-1,4-glicosidase, a qual hidrolisa o glicogénio em glicose, levando a uma sobrecarga de glicogénio intralissossomal, provocando assim fraqueza muscular, deterioração da função respiratória e morte prematura. (Orphanet, 2013)

No entanto, a doença rara com maior prevalência no Centro Hospitalar Cova da Beira é a Hipertensão Arterial Pulmonar, com um número igual a 12 doentes, com uma prevalência um pouco superior à conhecida a nível europeu. No ano de 2011 foram registados 428 casos a nível nacional que incluem doentes de ambulatório e doentes de internamento. (DGS- Direção Geral de Saúde, 2013)

**Tabela XI: Comparação da Prevalência das doenças raras no Centro Hospitalar Cova da Beira, Prevalência na Europa e Prevalência em Portugal**

Patologia Associada	Prevalência da doença Centro Hospitalar Cova da Beira	Prevalência estimada da doença na Europa	Prevalência estimada em Portugal (2011)
<b>Doença de Pompe</b>	2/100 000	1-9/100 000	0-1/100 000
<b>Trombocitémia Essencial</b>	11/100 000	10-50/100 000	Desconhecida
<b>Hipertensão Arterial Pulmonar</b>	12/100 000	1-9/100 000	4-5/100 000
<b>Leucemia Mielóide Crónica</b>	2/100 000	1-9/100 000	8-9/100 000
<b>Sobrecarga Crónica de Ferro</b>	1/100 000	Desconhecida	Desconhecida
<b>Carcinoma Hepatocelular</b>	1/100 000	Desconhecida	Desconhecida
<b>Mieloma Múltiplo</b>	2/100 000	10-50/100 000	9-10/100 000

(Orphanet, Doenças raras) (DGS- Direção Geral de Saúde, 2013) (Grupo de Trabalho Coordenador do Diagnóstico e Tratamento de Doenças Lisossomais, 2013)

No que diz respeito à prevalência das doenças raras na região da Beira Interior, as doenças oncológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar são as doenças comuns às três unidades hospitalares. As doenças oncológicas têm um consumo de medicamentos órfãos mais elevado no Centro Hospitalar Cova da Beira indicando uma prevalência superior da doença nesta unidade hospitalar, seguida da ULS Castelo Branco e por fim a ULS Guarda (tabela XII).

**Tabela XII: Valor de consumo das doenças oncológicas órfãs na região da Beira Interior no ano 2013**

Patologia	Unidade Hospitalar	Consumo Anual Jan/Dez 2013
<b>Doenças Oncológicas</b>	<b>CH Cova Beira</b>	<b>90 041 €</b>
	<b>ULS Castelo Branco</b>	<b>28 161 €</b>
	<b>ULS Guarda</b>	<b>6 559 €</b>
	<b>Restantes Hospitais SNS</b>	<b>25 661 354€</b>

No que diz respeito à prevalência da Hipertensão Arterial Pulmonar nesta região, o CHCB tem um consumo de medicamentos órfãos com um valor bastante elevado (tabela XIII), em relação às outras unidades. A prevalência da doença é superior nesta unidade, seguida da ULS Castelo Branco e depois a ULS Guarda.

Tabela XIII: Valor de consumo da Hipertensão Arterial Pulmonar na região da Beira Interior no ano 2013

Patologia	Unidade Hospitalar	Consumo Anual Jan/Dez 2013
Hipertensão Pulmonar	CH Cova Beira	139 208 €
	ULS Castelo Branco	70 182 €
	ULS Guarda	5 125 €
	Restantes Hospitais SNS	12 300 807€

### 9. Avaliação dos consumos de medicamentos órfãos na região da Beira Interior e comparação à escala nacional

O valor acumulado de medicamentos órfãos na região da Beira Interior foi de 922 867 euros no ano de 2013, representa apenas 1% do valor global de consumo de MO em Portugal, como se pode verificar na figura 11. O valor total de MO consumidos em Portugal foi de 74 887 906 euros, o que representa 7.7% do consumo total destes medicamentos nos Hospitais do SNS.

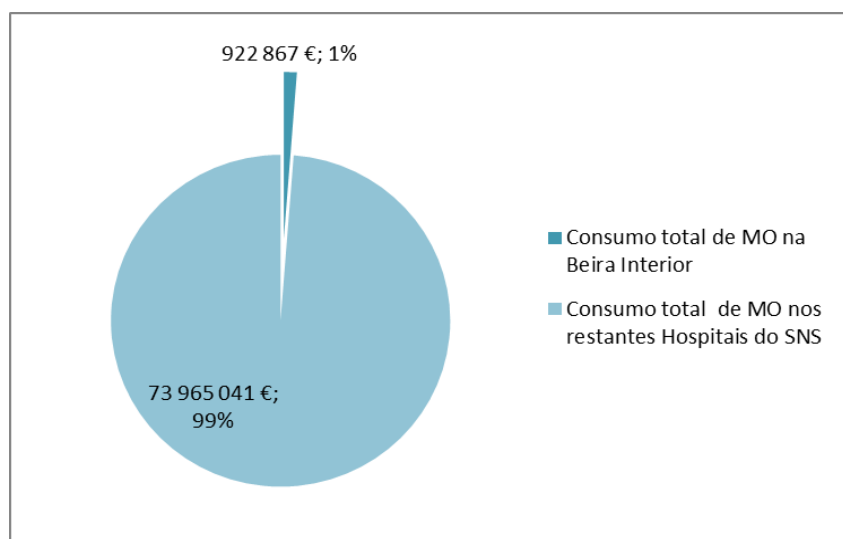
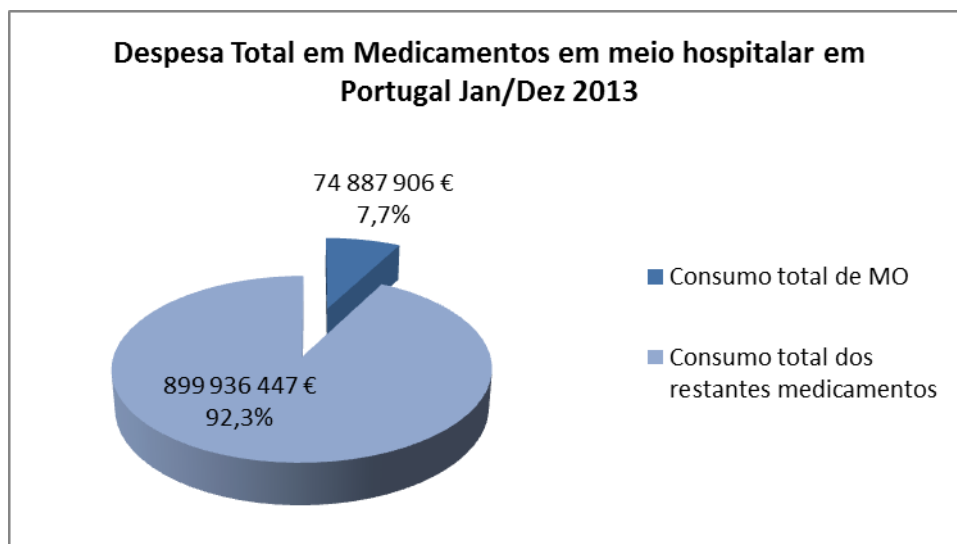


Figura XI: Comparação do consumo de MO na região da Beira Interior com o consumo de MO nos restantes Hospitais do SNS em Portugal no ano 2013

A nível nacional o consumo de medicamentos órfãos representa cerca de 7,7% da despesa total de medicamentos, que inclui distribuição em ambulatório e internamento., como se pode verificar na figura XII.



**Figura XII: Comparação do consumo de MO em Portugal em relação à despesa total com medicamentos no ano 2013**

## CAPÍTULO IV: DISCUSSÃO

Foi estabelecido como objetivo principal deste estudo, analisar o consumo de medicamentos órfãos em Portugal e na região da Beira Interior. A região em estudo engloba o Centro Hospitalar Cova da Beira, A Unidade Local de Saúde da Guarda e Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. Para o presente estudo, foram utilizados dados recolhidos numa das instituições que englobam a região e dados enviados ao INFARMED pelas restantes instituições que englobam o estudo.

Foram analisados retrospectivamente os consumo de medicamentos órfãos enviados ao INFARMED, no período de janeiro a dezembro de 2013 e consumos consultados no Centro Hospitalar Cova da Beira.

Foram incluídos no estudo 48 medicamentos órfãos designados como tal e inseridos no sistema de base de dados da EMA e identificadas as respetivas doenças órfãs através dos RCM's das substâncias ativas. É de salientar que podem existir doenças raras em Portugal para as quais ainda não existem tratamentos ou mesmo identificação da doença.

Em Portugal, as doenças para as quais existem mais alternativas terapêuticas são a Leucemia Mieloide Crónica e Aguda, Mieloma Múltiplo e Hipertensão Arterial Pulmonar. As alternativas terapêuticas existentes em 2013 em Portugal para a Leucemia Mieloide Crónica são o Dasatinib e o Nilotinib, enquanto para o Mieloma Múltiplo são a Lenalidomida, a Talidomida e o Trióxido de Arsénio. A Hipertensão Arterial Pulmonar tem em 2013 como alternativa terapêutica o Bosentano, o Sildenafil e o Ambrisentano. Estas alternativas podem estar relacionadas com a prevalência epidemiológica da doença, já que um dos incentivos da indústria farmacêutica, para o desenvolvimento de novos fármacos, é o número de vendas que justifique esse investimento.

Os medicamentos órfãos quando são sujeitos ao processo de AIM e adquirem o estatuto de órfão apenas devem abranger as indicações terapêuticas que lhe concederam o estatuto. Quando isso não acontece poderá haver um pedido distinto de AIM, relativo às indicações não abrangidas pelo regulamento de medicamento órfão. O Sildenafil e o Ibuprofeno são dois medicamentos órfãos que apresentam indicação de utilização em outras patologias para além das órfãs.

Segundo a classificação ATC, o sildenafil pertence ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos utilizados na disfunção erétil com o código: G04B E03. No entanto há aprovação de duas AIM distintas, para cada uma das indicações, com dois nomes comerciais e distintos e respetivas dosagens, o Viagra® (comprimidos de 25,50 e 10mg) e o Revatio® (comprimidos 20mg). Antes de ser comercializado o Revatio®, o uso de Viagra® para a Hipertensão Arterial Pulmonar foi efetuada com base em estudos que demonstraram a sua efetividade no tratamento desta doença. O CHMP concluiu que o sildenafil proporciona uma alternativa de tratamento para a Hipertensão Arterial Pulmonar e que os benefícios são superiores aos seus riscos, pelo que recomendou a concessão de uma autorização de introdução no mercado. O Revatio® foi originalmente autorizado em "circunstâncias excecionais", porque, como se trata de uma doença rara, a informação disponível à data da aprovação era limitada. Dado a empresa ter fornecido as informações adicionais solicitadas, o estatuto de "circunstâncias excecionais" terminou em 25 de agosto de 2008. O uso destes dois medicamentos continua a ser efetuado a nível hospitalar para o tratamento de Hipertensão Arterial Pulmonar, sendo a dose e posologia ajustada à situação clínica do doente. O Revatio® apesar de ter AIM é de uso exclusivo hospitalar pelo seu estatuto de órfão, não se podendo afirmar que se verificou uma extensão à indicação do sildenafil.

O mesmo acontece com o Pedeia®, a sua substância ativa, o ibuprofeno, tem sido utilizada desde os anos 60 como medicamento analgésico e anti-inflamatório, no entanto foi-lhe dado o estatuto de órfão para o tratamento da persistência do canal arterial em bebés recém-nascidos prematuros que tenham nascido seis semanas ou mais antes do tempo (idade gestacional inferior a 34 semanas). Dado ser um medicamento utilizado há já muito tempo, a empresa fabricante apresentou informações retiradas dos artigos já publicados. Foram igualmente apresentados resultados de estudos, em que o principal parâmetro de eficácia foi o número de bebés em que se verificou fechamento do canal arterial sem necessidade de recorrer a cirurgia. A persistência do canal arterial é uma patologia em que o canal arterial (vaso sanguíneo que permite que o sangue se desvie dos pulmões do bebé antes do nascimento) não fecha após o nascimento, dando origem a problemas cardíacos e pulmonares no bebé. Dado ser reduzido o número de bebés nascidos com persistência do canal arterial, esta doença é rara, e o Pedeia® foi classificado como um 'medicamento órfão' (medicamento utilizado em doenças raras) em 14 de Fevereiro de

2001. Em 29 de Julho de 2004, a Comissão Europeia concedeu à empresa fabricante uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia.

Dos 48 medicamentos órfãos identificados no estudo com AIM na Europa, 47 são medicamentos com autorização de introdução no mercado português, que não necessitam atualmente de AUE. Apenas a Mercaptopurina é um medicamento com Autorização de Utilização Especial por não ser comercializada em Portugal. A Mercaptopurina é usada para o tratamento de crianças, adolescentes e adultos com Leucemia Linfoblástica Aguda. Dado o número de doentes afetados por LLA ser pequeno, a doença é considerada “rara”, pelo que a Mercaptopurina foi designada “medicamento órfão” (medicamento utilizado em doenças raras) em 30 de abril de 2009, com o nome comercial Xaluprine®.

Os medicamentos que não têm AIM em Portugal, normalmente o seu valor de custo é mais elevado, o mesmo acontece com os medicamentos que ainda não foram submetidos a uma avaliação económica pelo INFARMED. Isto acontece por devido ao processo de aquisição, que deverá ser efetuado por processo direto ao fornecedor, o que implica uma autorização do Diretor Clínico e um parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica de cada hospital ou instituição, assim como um parecer do INFARMED no processo. Devido a este processo ser complexo e moroso, a disponibilidade dos medicamentos que não têm AIM ou avaliação económica é menor. A autorização do INFARMED é obrigatória para que os medicamentos possam ser cedidos e utilizados por cada doente na indicação e tratamento para o qual o medicamento foi aprovado. Neste estudo não existe nenhum medicamento órfão nesta situação.

Relativamente ao consumo de medicamentos órfãos em Portugal no período de janeiro a dezembro de 2013 verificou-se um consumo de 74 887 906 euros, com uma variação homóloga do ano anterior de 19,4%, representando um aumento do gasto com medicamentos órfãos a nível nacional do SNS. Neste período, o valor acumulado mais elevado verificou-se para o Tafamidis utilizado para o tratamento da amiloidose com um valor total de 14 418 414 euros e uma variação homóloga de 254,3%. O segundo medicamento com um valor mais elevado foi o Bosentano utilizado no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica, da Esclerose Sistémica e da Fibrose Pulmonar Idiopática, com um valor acumulado de 9 022 902 euros e uma variação homóloga de -12,9%. A variação homóloga mais significativa foi a do Ruxolitinib, utilizado como indicação terapêutica para a Mielofibrose Idiopática

Crónica, com uma variação de 3595,3%. Esta variação poderá dever-se ao facto da sua comercialização medicamento apenas ter sido autorizada a 23 de agosto de 2012, logo com um consumo mais baixo no ano transato. O mesmo se poderá ter passado com o Tafamidis, com data de autorização de 16 de novembro de 2011. (EMA, 2013)

Da análise do valor total de consumo de medicamentos órfãos nas três unidades em estudo, pode-se concluir que o valor total de consumo de MO é superior no Centro Hospitalar Cova da Beira. Através da análise do consumo em valor acumulado por indicações terapêuticas destes medicamentos em cada unidade hospitalar, pode-se verificar que no Centro Hospitalar Cova da Beira o grupo terapêutico com um consumo mais elevado pertence ao grupo farmacoterapêutico Metabólico/Endócrino, correspondente à indicação terapêutica de doenças lisossomais, com um valor anual de consumo de 505 731 €, representado uma percentagem de 64% do total de consumo em valor. Esta unidade hospitalar é a única onde foi possível obter-se o consumo de medicamentos para doenças lisossomais. Na Unidade Local de Saúde da Guarda apenas são conhecidos dados de consumos de medicamentos órfãos para Doenças oncológicas e Hipertensão Pulmonar.

Na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, o grupo farmacoterapêutico com um consumo mais elevado é o grupo Cardiovascular/Respiratório com indicação terapêuticas para a Hipertensão Arterial Pulmonar

Na Unidade Local de Saúde da Guarda as doenças patológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar têm um consumo semelhante, no entanto as doenças Oncológicas têm um consumo um pouco superior de medicamentos órfãos, ou seja, o grupo Hematológico é o grupo farmacoterapêutico com um consumo mais elevado nesta unidade, com uma percentagem de 56% do valor total de consumo de medicamentos órfãos.

Para o Centro Hospitalar Cova da Beira foram obtidos os dados por patologia e por medicamento órfão associado. O medicamento com maior consumo em unidades é a Anagrelida, com 9 254 unidades gastas, no entanto em valor acumulado, este medicamento não é o mais significativo, representando apenas 6% do consumo total de medicamentos órfãos no Centro Hospitalar Cova da Beira. A Alglucosidase é o medicamento órfão com maior consumo em valor nesta unidade, com 64% do valor total gasto em medicamentos órfãos.

Analisando o consumo anual por valor acumulado por patologia neste centro, pode-se verificar que Doença de Pompe é a doença com maior gasto em medicamentos órfãos com um valor de 505 731 euros, logo seguida da Hipertensão Arterial Pulmonar com um valor de 139 208 euros. O grupo farmacoterapêutico Metabólico/Endócrino é o grupo farmacoterapêutico com um consumo mais elevado.

Da análise do consumo de medicamentos órfãos no ano de 2013 no Centro Hospitalar Cova da Beira pode-se verificar que o medicamento mais gasto em unidades é a Anagrelida, com 43% do gasto total de MO, seguida do Sildenafil, com 30% do total.

Se a análise for efetuada ao consumo anual por volume acumulado por patologia, pode-se verificar que a Trombocitémia Essencial é a doença com maior consumo em unidade de medicamentos, correspondendo ao consumo em Anagrelida. Por sua vez o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar neste hospital implica um consumo anual de Bosentano de 125mg com uma quantidade de 2077 unidades, de 505 unidades de Bosentano 62,5mg e de 6608 unidades Sildenafil, correspondendo à segunda patologia com maior consumo em unidades.

Se forem agrupados os valores por grupo terapêutico, as doenças lisossomais são as doenças raras com um consumo mais elevado em valor acumulado no ano de 2013 com um valor de 505 731 euros. Do grupo das doenças lisossomais faz parte a doença de Pompe, que apesar de ter um consumo em unidades inferior à Trombocitémia essencial, o tratamento desta doença implica custos muito elevados. A Hipertensão Arterial Pulmonar também tem um custo bastante elevado com um valor de 139 208 euros.

O consumo de medicamentos órfãos no Centro Hospitalar Cova da Beira representa um consumo em valor de 11% do total de medicamentos gastos no ano de 2013 nesta unidade hospitalar. Ou seja num universo de 7 464 103 euros gastos em medicamentos no ano de 2013 incluindo ambulatório e internamento, foram gastos 784 940 euros em medicamentos órfãos. Pode-se considerar um valor bastante significativo em relação à realidade nacional, já que a representatividade de consumo de medicamentos órfãos em relação ao consumo total de medicamentos em meio hospitalar é de cerca de 7,7%.

Na Unidade Local de Saúde da Guarda o gasto em medicamentos órfãos representa uma parte ínfima dos restantes medicamentos gastos em meio hospitalar, com uma percentagem de 0,2%, não sendo um gasto significativo, enquanto na Unidade Local de

Saúde de Castelo Branco a percentagem de consumo de medicamentos em valor é de 2%, não sendo uma percentagem muito significativa também nesta unidade de saúde.

No Centro Hospitalar Cova da Beira a doença órfã mais comum entre os doentes tratados neste hospital é a Hipertensão Arterial Pulmonar, com um número igual a 12 doentes. A Hipertensão arterial pulmonar é uma síndrome clínica complexa cuja característica principal é o aumento da pressão arterial pulmonar seguida por avanço progressivo na resistência vascular pulmonar, comum a um determinado grupo de doenças, que tende a evoluir com falência ventricular direita e morte prematura do doente. Entre as doenças causadoras dessa condição podemos incluir as doenças do tecido conjuntivo, as cardiopatias congénitas com shunt sistémico-pulmonar, a hipertensão portal e a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana. Quando, após um estudo etiológico sistematizado para as diversas situações clínicas apontadas, não é encontrada nenhuma das doenças referidas, dizemos estar perante uma Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática (Hipertensão Arterial PulmonarI). Esta pode ter um carácter familiar e, neste caso, estaremos perante uma Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária. Estas duas entidades acompanham-se frequentemente de alterações genéticas, hoje bem identificadas. (Reis, 2009)

A Hipertensão Arterial Pulmonar Hereditária e Hipertensão Arterial Pulmonar Idiopática são doenças raras, com uma incidência e prevalência de 2 a 5 e 20 a 30 casos/milhão de habitantes, respetivamente; são doenças crónicas, com mau prognóstico e com sobrevidas médias curtas (2 a 3 anos), quando não tratadas. (Reis, 2009)

A segunda doença com maior prevalência é a Trombocitémia Essencial com uma prevalência de 11 doentes. A substância ativa indicada para esta doença é a Anagrelida, o que pode justificar ser o medicamento mais gasto em unidades neste hospital, com um gasto de 9254 unidades de volume acumulado no ano de 2013 o que coincide com um elevado número de doentes, 11 doentes a serem acompanhados.

No que diz respeito à prevalência das doenças raras na região da Beira Interior, as doenças oncológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar são as doenças comuns às três unidades hospitalares. As doenças oncológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar têm um consumo de medicamentos órfãos mais elevado no Centro Hospitalar Cova da Beira indicando uma prevalência superior da doença nesta unidade hospitalar, seguida da ULS Castelo Branco e por fim a ULS Guarda.

A prevalência exata de cada doença rara é difícil de obter a partir das fontes de informação disponíveis. Existe um nível baixo de consistência entre os estudos, uma fraca documentação dos métodos usados, confusão entre incidência e prevalência, e/ou confusão entre a incidência ao nascimento e incidência ao longo da vida. A validade dos estudos publicados é tomada como certa e não é avaliada. É provável que exista uma sobrestimação para a maioria das doenças, já que os poucos levantamentos de prevalência publicados são normalmente realizados em regiões de maior prevalência e são normalmente baseados em dados hospitalares. Por isso, estas estimativas são uma indicação da prevalência presumida, mas podem não ser precisos.

Este estudo apresenta algumas limitações de natureza metodológica. Como é um estudo observacional, selecionou-se como base de dados o INFARMED, no entanto foram recolhidos dados numa das instituições, Centro Hospitalar Cova da Beira. Nas outras duas instituições incluídas na região da Beira Interior, como é o caso da Unidade Local de Saúde da Guarda e Unidade Local de Saúde de Castelo Branco não foi autorizada a recolha de dados, pelo que os dados utilizados foram os dados recolhidos junto do INFARMED. A informação disponibilizada relativamente aos medicamentos não foi suficiente, porque os consumos globais não foram discriminados por medicamento e por dosagens comercializadas, nas diversas instituições, implicando a não determinação do número de doentes a serem tratados em cada instituição e a discriminação do gasto por doença. Determinou-se o consumo, em valor acumulado por grupo farmacoterapêutico, não sendo possível determinar o consumo destes medicamentos por doença associada. Outra das limitações foi o fato dos consumo serem apresentados na globalidade e não por área de prestação de serviço (distribuição em regime de ambulatório ou internamento).

Relativamente ao contexto farmacoeconómico destes medicamentos, dado que vivemos numa sociedade em que os recursos são escassos e faz-se sentir o aumento das despesas públicas, há que ter em conta alguns aspetos da avaliação económica para possíveis tomadas de decisão sobre a eficácia de recursos. Sendo assim, esta decisão assenta em comparar várias alternativas tendo em conta a análise custo-benefício, face às alternativas que dispomos. Mas no caso das doenças raras tem de se ter em conta a análise de custo/utilidade, sendo muito importante a análise dos anos de vida ganhos com alguma qualidade, pois é inevitável a diminuição da morbilidade como avanço da doença.

Apesar do sucesso da legislação europeia relativamente a medicamentos órfãos existem ainda muitos entraves na satisfação das necessidades dos doentes que sofrem de doenças raras. O desenvolvimento de um medicamento órfão continua a ser um investimento de grande risco para a indústria farmacêutica. O baixo número de potenciais doentes, a falta de registos de doentes e de centros especializados são tidos em conta como fatores que dificultam a investigação e desenvolvimento, tornando o investimento como incerto. O governo e o sistema de saúde devem oferecer incentivos para encorajar a pesquisa e desenvolvimento do tratamento destas doenças. Deve ser considerada também, uma abordagem diferente aos requisitos regulamentares dos ensaios clínicos para doenças raras e muito graves.

O governo deverá criar planos de ação na implementação de políticas para doenças raras, de modo a reconhecer que as doenças raras criam disparidades e vulnerabilidades no estado de saúde das pessoas afetadas. Devem ser reconhecidos os direitos humanos inerentes aos cuidados de saúde e tratamento destas doenças ao longo da vida. O governo deverá adotar políticas de alocação de recursos para todos os aspetos de doenças raras, nomeadamente recursos de informação, pesquisa básica, atendimento clínico, desenvolvimento de tratamento e pesquisa clínica. Também deve ser considerado o suporte de estudos clínicos com medicamentos já existentes para outros tratamentos para novas indicações terapêuticas.

As associações têm efetuado um reconhecido trabalho na área de apoio a nível social, tanto na sensibilização da doença como no apoio ao doente e seus familiares. Estas associações estão representadas no comité Medicamentos Órfãos da EMA. Elas têm um papel fundamental na luta constante por melhores condições e novas descobertas terapêuticas, tendo como objetivo diminuir a evolução da doença.

Nem todos os utentes têm igual acesso aos cuidados de saúde como era de ser esperado, no entanto existem cada vez mais esforços para que estas doenças sejam divulgadas e que cada vez hajam mais especialistas nas áreas desconhecidas até então. Além dos grandes centros é importante que estes cuidados sejam descentralizados, não só em termos médicos como em cuidados de apoio a doentes e familiares. É importante que estas doenças sejam acompanhados e diagnosticadas adequadamente, pois como foi verificado implicam custos muito elevados em termos de tratamento farmacológico ao SNS.

## CONCLUSÕES

Foi estabelecido como objetivo principal deste estudo analisar o impacto económico das doenças raras e utilização de medicamentos órfãos em Portugal e na região da Beira Interior no ano de 2013. A região em estudo engloba o Centro Hospitalar Cova da Beira, A Unidade Local de Saúde da Guarda e Unidade Local de Saúde de Castelo Branco. Foram identificados 48 medicamentos órfãos com AIM na Europa, 47 são medicamentos com autorização de introdução no mercado português, que não necessitam atualmente de AUE. Apenas a Mercaptopurina é um medicamento com Autorização de Utilização Especial por não ser comercializada em Portugal.

Em Portugal no ano de 2013, as doenças para as quais existem mais alternativas terapêuticas são a Leucemia Mieloide Crónica e Aguda, Mieloma Múltiplo e Hipertensão Arterial Pulmonar. Estas alternativas podem estar relacionadas com a prevalência epidemiológica da doença, já que um dos incentivos da indústria farmacêutica, para o desenvolvimento de novos fármacos, é o número de vendas que justifique esse investimento.

O Sildenafil e o Ibuprofeno são dois medicamentos órfãos que apresentam indicação de utilização em outras patologias para além das órfãs. No entanto, as outras dosagens de sildenafil comercializadas para a disfunção erétil também são utilizadas para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar, porque são úteis no ajuste posológico.

Relativamente ao consumo de medicamentos órfãos em Portugal verificou-se que o valor mais elevado gasto em medicamentos órfãos verificou-se para o Tafamidis utilizado no tratamento da amiloidose seguido do Bosentano, que se encontra indicado para o tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar da Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica, da Esclerose Sistémica e da Fibrose Pulmonar Idiopática.

O valor total de consumo de medicamentos órfãos é superior no Centro Hospitalar Cova da Beira relativamente às outras unidades hospitalares em estudo. As doenças Lisossomais representam uma grande fatia no consumo de medicamentos órfãos neste Hospital, seguidas da Hipertensão Arterial Pulmonar e das doenças oncológicas. Na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, o grupo farmacoterapêutico com um consumo mais elevado é o grupo Cardiovascular/Respiratório com indicação terapêuticas da

Hipertensão Arterial Pulmonar. Enquanto que, na Unidade Local de Saúde da Guarda as doenças Oncológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar têm um consumo muito semelhante, sendo o grupo Hematológico o grupo com um consumo ligeiramente superior.

No Centro Hospitalar Cova da Beira a doença órfã mais comum entre os doentes tratados neste hospital é a Hipertensão Arterial Pulmonar, com um número igual a 12 doentes. No entanto, a Doença de Pompe é a doença com maior gasto em medicamentos órfãos nesta Unidade Hospitalar. No que diz respeito à prevalência das doenças raras na região da Beira Interior, as doenças oncológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar são as doenças comuns às três unidades hospitalares. As doenças oncológicas e a Hipertensão Arterial Pulmonar têm um consumo de medicamentos órfãos mais elevado no Centro Hospitalar Cova da Beira indicando uma prevalência superior da doença nesta unidade hospitalar, seguida da ULS Castelo Branco e por fim a ULS Guarda.

O consumo de medicamentos órfãos no Centro Hospitalar Cova da Beira representa um consumo em valor de 11% do total de medicamentos gastos nesta Unidade Hospitalar no ano de 2013, na Unidade Local de Saúde da Guarda essa percentagem é de 0,20% e na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco é de 2%. O valor acumulado de medicamentos órfãos na região da Beira Interior no ano de 2013, representa apenas 1% do valor global de consumo de MO em Portugal. A representatividade a nível nacional de consumo de medicamentos órfãos em relação ao consumo total de medicamentos em meio hospitalar é de cerca de 7,7%.

Com base na literatura, pode-se constatar que os incentivos previstos na legislação têm tido um impacto bastante positivo no desenvolvimento dos medicamentos órfãos e têm ajudado a diminuir o tempo de autorização de introdução no mercado. O regulamento ajudou também as pequenas e médias empresas, graças a incentivos económicos e científicos, nomeadamente na redução de taxas ou até mesmo isenções em vários procedimentos regulamentares. A assistência protocolar é assim uma ótima oportunidade para as empresas desenvolverem medicamentos e otimizarem os seus planos de investigação e desenvolvimento.

Apesar do sucesso da legislação europeia relativamente a medicamentos órfãos existem ainda muitos entraves na satisfação das necessidades dos doentes que sofrem de doenças raras. O desenvolvimento de um medicamento órfão continua a ser um investimento de grande risco para a indústria farmacêutica. O baixo número de potenciais

doentes, a falta de registos de doentes e de centros especializados são tidos em conta como fatores que dificultam a investigação e desenvolvimento, tornando o investimento como incerto e o acesso aos cuidados de saúde comprometido.

## BIBLIOGRAFIA

- Grupo de Trabalho Coordenador do Diagnóstico e Tratamento de Doenças Lisossomais. (2013). *Diagnóstico e Tratamento de Doenças Lisossomais: relatório 2011*. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP.
- Lei de Bases da Saúde, Lei 48/90. (24 de Agosto de 1990). *I Série (195)*, 3452-3464. Lisboa, Portugal: Diário da República.
- Ministério da Saúde. (23 de Agosto de 2014). *Portal da Saúde*. Obtido de Portal da Saúde: <http://www.portaldasauade.pt/portal>
- Afonso, I. (Setembro de 2010). *Medicamentos Orfãos*. Obtido em 9 de Fevereiro de 2013, de Linha rara: [http://www.linharara.pt/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5&Itemid=5](http://www.linharara.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=5&Itemid=5)
- Álvarez, J. S. (2001). Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *Medifam[online]*, 11, pp. 67-83. Obtido em 05 de abril de 2014, de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1131-57682001000300004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682001000300004)
- Carriço, M. (02 de dezembro de 2013). *O negócio ainda raro dos medicamentos órfãos*. Obtido em 02 de 04 de 2014, de Jornal de Negócios Online: [http://www.jornaldenegocios.pt/economia/detalhe/o\\_negocio\\_ainda\\_raro\\_dos\\_medicamentos\\_orfaos.html](http://www.jornaldenegocios.pt/economia/detalhe/o_negocio_ainda_raro_dos_medicamentos_orfaos.html)
- Centro Hospitalar Cova da Beira. (2014). Obtido em 15 de 08 de 2014, de Web site de CHCBeira: <http://www.chcbeira.pt/>
- Decisão N° 1295/1999/CE de 29 de Abril de 1999 do parlamento europeu e da comissão que estipula a Regulamentação e Doenças Raras na união Europeia. (22-06-1999). *J.O.L*, 155/1.
- Decreto n°176 de 30 Agosto.2006. Introdução de alterações na legislação do Estatuto do Medicamento. (2006). Obtido em 01 de maio de 2014, de [www.dre.pt](http://www.dre.pt)
- Deliberação n° 105/CA/2007 de 1 Março (INFARMED 1 de MARÇO de 2007).
- Denis, A. S. (2009). Policies for Orphan diseases and orphan drugs. (B. h. center, Ed.) *KCE reports 112C*, 6-32.
- DeSanVicente-Célis, Z., Salazar, J., Pineda-Tamayo, R., & Anaya, J. (2011). Sobre la necesidad de la farmacoeconomía. Comenzar por los principios. *Revista Colombiana de Reumatología*, 18 (3), 187-202. Obtido em 24 de 05 de 2014, de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232011000300005](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232011000300005)
- Despacho do Ministério da Saúde n.º 19 064/99, de 9 de Setembro. (1999). *INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso, DR, 2.ª série, n.º 233, de 6 de Outubro de 1999*. Obtido em 24 de maio de 2014, de [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMAC\\_EUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_IV/despacho\\_19064-99.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMAC_EUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/despacho_19064-99.pdf)
- DGS- Direção Geral de Saúde. (Outubro de 2013). Portugal Doenças Oncológicas em Números. *Programa Nacional para as Doenças Oncológicas*.
- DGS-Direção Geral de Saúde. (2013). Portugal Doenças Respiratórias em números-2013. *Programa Nacional Para as Doenças Respiratórias*.
- Díaz, M., Andrés, J., & Carrera-Huesoc, F. (2011). Aplicación de la farmacoeconomía en la gestión clínica. *35(Supl.2)*, 18-24. Obtido em 27 de maio de 2014, de [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=90117356&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=121&ty=14&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v35nSupl.2a90117356pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90117356&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=121&ty=14&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v35nSupl.2a90117356pdf001.pdf)

- Dupont, A., & Van Wilder, P. (Abril de 2011). Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence. *Br J Clin Pharmacol*, pp. 71(4): 488–496.
- EMA. (2013). *European Medicines Agency*. Obtido em 9 de Fevereiro de 2013, de Orphan designation: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce)
- EURORDIS. (2013). *EURORDIS: doenças raras na europa*. Obtido em 9 de Fevereiro de 2013, de EURORDIS: <http://www.eurordis.org/>
- FEDRA. (2013). *Doenças raras*. Obtido em 2013 de Fevereiro de 2013, de Federação de doenças raras em Portugal: [http://www.fedra.pt/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=38&Itemid=69](http://www.fedra.pt/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=38&Itemid=69)
- FEDRA. (2013). *Medicamentos Órfãos*. Obtido em 9 de Fevereiro de 2013, de Federação das doenças raras de Portugal: [http://www.fedra.pt/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=39&Itemid=72](http://www.fedra.pt/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=39&Itemid=72)
- Forman, J., Taruscio, D., Llera, V. A., Barrera, L. A., Coté, T. R., Edfjäll, C., . . . Henter, J. (2012). The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatrica*, 101, 805–807. Obtido em 06 de março de 2014, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x/pdf>
- Furtado, C., & Pereira, J. (Julho de 2010). *Equidade e Acesso aos Cuidados de Saúde*. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa.
- Goldman, M., & Nair, R. (2007). Antibacterial treatment strategies in hospitalized patients: What role for pharmacoconomics? *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*, 74 (4), 38-47. Obtido em 24 de maio de 2014, de [http://www.ccjm.org/content/74/Suppl\\_4/S38.long](http://www.ccjm.org/content/74/Suppl_4/S38.long)
- Gonçalves, A. C. (2009). *Utilização de medicamentos órfãos em Portugal. Tese de mestrado em saúde pública*. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.
- Gonçalves, A. S. (2011). *Regulamento Europeu relativo aos medicamentos órfãos: 10 anos de experiência e perspectivas futuras*. Ordem dos Farmacêuticos: Colégio da especialidade em assuntos regulamentares.
- INFARMED. (23 de Fevereiro de 2011). *Acesso dos Doentes a Medicamentos Órfãos Garantido: Nota Informativa*. Obtido em 05 de 06 de 2014, de Gabinete de Imprensa do INFARMED: <http://www.infarmed.pt/portal/pls/portal/docs/1/8667470.PDF>
- INFARMED. (Dezembro de 2013). *Relatório Mensal- dezembro 2013. Consumo de Medicamentos em Meio Hospitalar*. (G. d. INFARMED, Ed.)
- Medeiros, A. (2002). Avaliação económica de Medicamentos. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 18, pp. 375-380.
- Mota, D. (2003). Avaliação Farmacoconômica: Instrumentos de Medida dos Benefícios na Atenção Farmacêutica. *Acta Farm. Bonaerense*, 22 (1), 73-80. Obtido em 24 de maio de 2014, de <http://www.ppge.ufrgs.br/GIACOMO/arquivos/eco02072/mota-2003.pdf>
- Mota, Daniel Marques, Silva, Marcelo Gurgel Carlos da, Sudo, Elisa Cazue, & Ortún, Vicente. (2008). Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13(Supl.), pp. 589-601. Obtido em 27 de maio de 2014, de [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232008000700008&lng=pt&tlng=pt.10.1590/S1413-81232008000700008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000700008&lng=pt&tlng=pt.10.1590/S1413-81232008000700008)
- Nisticò, G. (2011). Orphan drugs assessment in the centralised procedure. *Ann Ist Super Sanita*, pp. 47(1):98-9.
- Orphanet. (december de 2012). *List of rare diseases*. Obtido de Orphanet report series: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List\\_of\\_rare\\_diseases\\_in\\_alphabetical\\_order.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf)
- Orphanet. (Outubro de 2012). *Lista de medicamentos órfãos na europa*. Obtido em 9 de Fevereiro de 2013, de Relatórios Orphanet:

[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Lista\\_de\\_medicamentos\\_orfaos\\_na\\_europa.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PT/Lista_de_medicamentos_orfaos_na_europa.pdf)

- Orphanet. (2013). *Doenças raras*. Obtido em 9 de Fevereiro de 2013, de Orphanet: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PT>
- Orphanet. (2013). *Medicamentos órfãos*. Obtido em 9 de Fevereiro de 2013, de Orphanet: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Drugs.php?lng=PT>
- Pariser, A., Xu, K., Milto, J., & Coté, T. (April de 2011). Regulatory considerations for developing drugs for rare diseases: orphan designations and early phase clinical trials. *Discov Med*, pp. 11(59):367-75.
- Regulamento (CE) nº 1901/2006 do parlamento europeu e do conselho de 12 de dezembro de 2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico. (s.d.).
- Regulamento (CE) Nº 847/2000 da Comissão de 27 de Abril de 2000 do Parlamento Europeu e do Conselho. (28 abril 2000). *Jornal Oficial L 103*, 5-8.
- Regulation (EU) nº 141/2000 of the European Parliament and of the Council on orphan medical products. (of 16 december 1999). *Official Journal of 22.1.2000 the European Communities*.
- Reis, A. Ó. (Março de 2009). Hipertensão Arterial Pulmonar. *Excertos Adaptados de Doenças Raras de A a Z, Volume I*. FEDRA – Federação das Doenças Raras de Portugal.
- Rodrigues, P. (2011). *Medicamentos órfãos, abordagem regulamentar europeia e acessibilidade em Portugal*. Ordem dos Farmacêuticos: Colégio da especialidade em assuntos regulamentares.
- Taruscio, D., Capozzoli, F., & Frank, C. (2011). Rare diseases and orphan drugs. *Ann Ist Super Sanita*, pp. 47(1):83-93.
- The commite for orphan medical products and the european medicines agency scientific secretariat. (Maio de 2011). European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nature Rev. Drug Discovery 10(5)*, pp. 341-349.
- Trask, L. (2011). Chapter 1 - Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. *The McGraw-Hill Companies*. Obtido em 01 de maio de 2014, de [http://highered.mcgraw-hill.com/sites/dl/free/007147899x/603552/Pharmacotherapy\\_chap001.pdf](http://highered.mcgraw-hill.com/sites/dl/free/007147899x/603552/Pharmacotherapy_chap001.pdf)
- Velásquez, G. (1999). Farmacoeconomía: ¿evaluación científica o estrategia comercial? *Revista Panamericana de Salud Pública*, 5(1), 57-57. Obtido em 28 de maio de 2014, de [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-49891999000100018](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891999000100018)
- Wiest, R. (2010). A economia das doenças raras:teorias, evidências e políticas públicas. Porto Alegre: Faculdade de Ciências Económicas da Universidade Federal de Rio Grande do Sul.

## **ANEXOS**

## Anexo I



Observatório do Medicamento e Produtos de Saúde



### Impresso para Pedido de Dados de Consumo de Medicamentos

Este impresso destina-se ao pedido de dados de consumo de medicamentos de uso humano, dispensados em farmácia de oficina à população do Serviço Nacional de Saúde. Actualmente não é possível fornecer dados por nome comercial ou número de registo, nem dados relativos ao meio hospitalar.

<b>Identificação do autor do pedido</b>	Vera Lúcia Martins do Nascimento
<b>Contacto telefónico</b>	964357520
<b>Contacto electrónico</b>	veritalmn@gmail.com
<b>Grupo Profissional</b>	Médico <input type="checkbox"/> Farmacêutico <input type="checkbox"/> Estudante <input checked="" type="checkbox"/> Outro Profissional de Saúde. Especifique <input type="checkbox"/> Outros. Especifique _____

<b>Identificação da Instituição</b>	Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto
<b>Responsável pelo Estudo</b> (se diferente do autor do pedido)	
<b>Título do Estudo</b>	<b>Impacto económico dos medicamentos órfãos na região da Beira Interior</b>
<b>Objectivo do estudo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar as patologias raras acompanhadas pelos hospitais da região da Beira Interior e a sua prevalência;</li> <li>- Comparar a prevalência destas doenças em relação à realidade do país;</li> <li>- Identificar e caracterizar os medicamentos órfãos relacionados com o tratamento dessas doenças;</li> <li>- Identificar o grupo farmacoterapêutico com maior consumo de medicamentos órfãos e mais alternativas terapêuticas na região da Beira Interior;</li> <li>- Avaliar os consumos de medicamentos órfãos na região e comparar à escala nacional;</li> <li>- Avaliar os custos envolvidos nos consumos diretos dos medicamentos órfãos em relação aos restantes medicamentos usados em meio hospitalar nos hospitais da região da Beira Interior.</li> </ul>
<b>Meio previsto para divulgação do estudo</b>	Tese de mestrado

<p><b>Dados solicitados ao INFARMED</b> (descrever dados pretendidos)</p>	<p><b>Período em estudo : Janeiro-Dezembro 2013,dados pretendidos nas instituições Centro Hospitalar Cova da Beiro, ULS Guarda, ULS Castelo Branco:</b></p> <p>- <u>Centro Hospitalar Cova da Beira</u> Uma vez que foram publicados os consumos dos medicamentos neste centro hospitalar, assim como Medicamentos Órfãos. e medicamentos de AUE; se podiam fornecer os mesmos pela Unidade hospitalar da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor. Além disso, <b>era importante saber quais Medicamentos Órfãos e de AUE envolvidos em cada unidade.</b> Desta forma saberíamos qual a prevalência de doenças oncológicas envolvivas, lissossomais, polineuropatia amiloidótica e estadio de hipertensão. Se não tiverem informação particularizada, pode ser no global.</p> <p><u>A Unidade Castelo Branco e a Unidade da Guarda</u> <b>Era igualmente importante saber quais os Medicamentos Órfãos e de AUE envolvidos em cada uma destas unidades.</b></p>
---	---

**Observações:**

- 1) O prazo médio de resposta é de 2 semanas;
- 2) No estudo deve ser referida a origem dos dados: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.;
- 3) Após conclusão do estudo deverá enviar um exemplar do mesmo para o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde do INFARMED:

Email: [cimi@infarmed.pt](mailto:cimi@infarmed.pt)

Morada: INFARMED /CIMI - Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53 - 1749-004 LISBOA  
Tel. 21 798 7373 / Fax. 21 798 7107

## Anexo II

Exmo. Senhor  
Presidente do Conselho de Administração  
Da Unidade Local de Saúde de ....  
Centro Hospitalar ....

O meu nome é Vera Nascimento, sou licenciada em Farmácia e exerço funções nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira.

Encontro-me neste momento a frequentar o Mestrado em Aconselhamento e Informação em Farmácia na Escola Superior de Tecnologia de Saúde do Porto, sendo a minha Tese de Mestrado um estudo sobre medicamentos órfãos consumidos na região da Beira Interior.

As variáveis do estudo são:

1. Identificar as doenças raras que estão associadas aos consumos medicamentos órfãos nos Hospitais da Beira Interior;
2. Identificar os medicamentos órfãos que têm AIM (Autorização de Introdução no Mercado) na União Europeia, mas que não foram submetidos a uma avaliação económica em Portugal;
3. Identificar os medicamentos que são AUE (autorização de utilização excepcional);
4. Identificar os medicamentos que incluem outras patologias, para além das que justificam o seu estatuto de órfão;
5. Identificar as várias alternativas terapêuticas no tratamento de cada doença rara envolvida no estudo.

Apesar da recolha de dados no Infarmed, estes não foram suficientes para o estudo, dado que só foram fornecidos valores acumulados.

Neste âmbito, venho solicitar apoio neste estudo, no sentido de me serem facultados dados referentes à quantidade de medicamentos órfãos consumidos, patologias associadas a cada medicamento (caso seja possível), consumos e os medicamentos órfãos de AUE envolvidos.

Os dados pretendidos são respeitantes ao ano de 2013.

Encontro-me disponível para uma reunião ou esclarecimentos, caso V. Exa. o entenda, facultando o meu contato e o da minha orientadora:

Vera Nascimento (tlm: 964 357 520)  
e-mail: [veritalmn@gmail.com](mailto:veritalmn@gmail.com)

Anabela Gonçalves  
e-mail: [aconcalveshuc@gmail.com](mailto:aconcalveshuc@gmail.com)

Agradecendo a atenção prestada ao assunto

Com os melhores cumprimentos

**Anexo III**

	<p>Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.</p>	<p>ENVIADO A Gabinete de Investigação e Inovação 04 JUL. 2014</p>	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Centro Hospitalar Cova da Beira</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Presente em reunião de C.A.</td> </tr> <tr> <td>Em</td> <td>20/06/2014</td> </tr> <tr> <td>Despacho</td> <td>[assinatura]</td> </tr> <tr> <td>Presidente do C.A.</td> <td>Prof. Doutor Miguel Castelo Branco</td> </tr> <tr> <td>Vogal do C.A.</td> <td>Prof.ª Dra. Anabela Almeida</td> </tr> <tr> <td>Vogal do C.A.</td> <td>[assinatura]</td> </tr> <tr> <td>Técnica Superior</td> <td>Orsinda Sousa</td> </tr> <tr> <td>Directora Clínica</td> <td>Dra. Rosa Maria Ballalheras</td> </tr> <tr> <td>Enfermeiro Director</td> <td>Enf. António João Rodrigues</td> </tr> </table>	Centro Hospitalar Cova da Beira		Presente em reunião de C.A.		Em	20/06/2014	Despacho	[assinatura]	Presidente do C.A.	Prof. Doutor Miguel Castelo Branco	Vogal do C.A.	Prof.ª Dra. Anabela Almeida	Vogal do C.A.	[assinatura]	Técnica Superior	Orsinda Sousa	Directora Clínica	Dra. Rosa Maria Ballalheras	Enfermeiro Director	Enf. António João Rodrigues	<p>Recebido 2014-06-23</p>
Centro Hospitalar Cova da Beira																								
Presente em reunião de C.A.																								
Em	20/06/2014																							
Despacho	[assinatura]																							
Presidente do C.A.	Prof. Doutor Miguel Castelo Branco																							
Vogal do C.A.	Prof.ª Dra. Anabela Almeida																							
Vogal do C.A.	[assinatura]																							
Técnica Superior	Orsinda Sousa																							
Directora Clínica	Dra. Rosa Maria Ballalheras																							
Enfermeiro Director	Enf. António João Rodrigues																							
<p>Parecer:</p>	<p>Despacho:</p>																							
<p>Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco 28/6/2014</p>																								
<p><b>ASSUNTO:</b> Projecto de Investigação nº 55/2014 - "Doenças raras e medicamentos órfãos: impacto económico dos medicamentos órfãos na região da Beira Interior"</p>																								
<p><b>PARA:</b> Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração</p>		<p>N.º 50/GII</p>																						
<p><b>DE:</b> Gabinete de Investigação e Inovação</p>		<p>Data 20/06/2014</p>																						
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Vera Lúcia Martins do Nascimento, aluna do Mestrado em Aconselhamento e Informação em Farmácia da Escola Superior de tecnologia da Saúde do Porto, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Doenças raras e medicamentos órfãos: impacto económico dos medicamentos órfãos na região da Beira Interior", a realizar nos Serviços Farmacêuticos deste Centro Hospitalar.</p>																								
<p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p>																								
<p>Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009:" A Comissão de Ética decidiu ainda: -----</p>																								
<p>Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".</p>																								
<p>Com os melhores cumprimentos, <i>gestora</i></p>																								
<p><i>?</i> O Gabinete de Investigação e Inovação</p>																								
<p><i>Rosa Saraiva</i></p>																								
<p>(Dra.ª Rosa Saraiva)</p>																								
<p>Pág. 1 / 1</p>																								