

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Faculdade de Medicina

MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**Utilização de Medicamentos Órfãos em
Portugal**

ANABELA DA CONCEIÇÃO CARVALHO GONÇALVES

Coimbra, 2009

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Faculdade de Medicina

MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**Utilização de Medicamentos Órfãos em
Portugal**

ANABELA DA CONCEIÇÃO CARVALHO GONÇALVES

Coimbra, 2009

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Faculdade de Medicina

MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**Utilização de Medicamentos Órfãos em
Portugal**

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR CARLOS FONTES RIBEIRO

CO-ORIENTADOR: DOUTORA MARILIA JOÃO DA SILVA PEREIRA ROCHA

ANABELA DA CONCEIÇÃO CARVALHO GONÇALVES

Coimbra, 2009

AGRADECIMENTOS

Apesar da impossibilidade de individualizar todos os apoios recebidos, quero no entanto manifestar a minha gratidão a algumas pessoas que me ajudaram a concretizar os meus objectivos.

... Ao Professor Doutor Carlos Fontes Ribeiro, meu orientador agradeço a confiança nas minhas capacidades, orientação, apoio e disponibilidade, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

... À Doutora Marília João da Silva Pereira Rocha, minha co-orientadora, agradeço toda a motivação e confiança, assim como, o tempo e disponibilidade dedicada à minha tese.

... Aos professores do Curso de Mestrado em Saúde Pública pelos conhecimentos transmitidos.

... À D. Anabela Paula agradeço todo carinho, motivação e especial empenho.

... Aos colegas profissionais pelo incentivo e pela troca de opiniões.

... Aos meus Amigos, agradeço a paciência demonstrada e a compreensão nos momentos de tristezas e angústias. Em especial, ao Armando Pedro pela constante motivação.

... Aos meus Pais pelo apoio incondicional, a paciência e o carinho sempre presentes. Em especial à minha filha Sofia que privei, em vários momentos da minha presença.

A todos o meu muito obrigado.

GLOSSÁRIO DE TERMOS E ABREVIATURAS

ACB: Análise de Custo-Benefício

ACE: Análise de Custo-Efectividade

ACU: Análise de Custo-Utilidade

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AMC: Análise de Minimização de Custos

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

ATU: Autorização Temporária de Utilização

AUE: Autorização de Utilização Especial

COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

CIMI: Centro Informação do Medicamento e Produtos de Saúde

CHNM: Código Hospitalar Nacional do Medicamento

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

DDD: Dose Diária Definida

DDR: Dose Diária Recomendada

EMEA: European Medicines Agency

EUA: Estados Unidos da América

FHNM: Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

FDA: Food and Drug Administration

FP6: Sixth Framework Programme

GIST: Tumor Maligno do Estroma Gastrointestinal

HAP: Hipertensão Arterial Pulmonar

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

IVA: Imposto sobre Valor Acrescentado

LEC: Leucemia Eosinofílica Crónica

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMC: Leucemia Mielóide Crónica

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare

NIH: National Institute of Health

OCDE: Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico

OOPD: Office of Orphan Products and Development

OMS: Organização Mundial de Saúde

QALY: Quality Adjusted Life Year

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SNS: Sistema Nacional de Saúde

UE: União Europeia

TGA: Therapeutic Good Administration

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	4
GLOSSÁRIO DE TERMOS E ABREVIATURAS	5
ÍNDICE.....	7
RESUMO	10
ABSTRACT	12
ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS.....	14
CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO.....	15
1. Enquadramento Geral e Justificação de Estudo	17
1.1. Organização da Dissertação.....	19
1.2. Objectivos.....	20
CAPÍTULO 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	22
2.1. Doenças raras.....	23
2.2. Medicamentos Órfãos na União Europeia.....	24
2.2.1. <i>Legislação Sobre Medicamentos Órfãos</i>	25
2.2.1.1. <i>Comité de Medicamentos Órfãos</i>	25
2.2.1.2. <i>Procedimento de Designação de Medicamentos Órfãos</i>	26
2.3. Incentivos ao Desenvolvimento.....	31
2.3.1. <i>Redução de Taxas</i>	32
2.3.2. <i>Acesso ao Procedimento Centralizado</i>	32
2.3.3. <i>Protocolo de Assistência</i>	32
2.3.4. <i>Investigação Financiada pela União Europeia</i>	33
2.3.5. <i>Exclusividade de Mercado</i>	33
2.4. Comparação das Políticas Mundiais.....	35

2.5. Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos.....	38
2.6. Regulamentação de Medicamentos que Carecem de Autorização de Utilização Especial	41
2.6.1. AUE ao abrigo da Deliberação nº 105/CA/2007	42
2.6.1.1. Condições para Autorização de AUE.....	43
2.6.1.2. Pedido de AUE	44
2.6.1.3. Validade da AUE.....	47
2.6.2. AUE ao abrigo da Decreto-Lei nº 176/2006.....	48
2.7. Farmacoeconomia.....	49
2.7.1. Avaliação Económica	50
2.7.1.1 . Análise de Minimização de Custos.....	51
2.7.1.2. Análise de Custo – Benefício	52
2.7.1.3. Análise de Custo – Efectividade	53
2.7.1.4. Análise de Custo – Utilidade	54
2.7.2. Equidade em Saúde	55
CAPÍTULO 3. METODOLOGIA DA INVESTIGAÇÃO	58
3.1. Delineamento do Estudo.....	59
3.2. Avaliação de Dados	60
CAPÍTULO 4. RESULTADOS	63
4.1. Descrição da Amostra.....	64
4.2. Identificação de Medicamentos Órfãos Envolvidos no Tratamento das Diversas Patologias.....	64
4.3. Identificação de Medicamentos Órfãos que têm AIM e que Necessitam de AUE em Portugal.....	70
4.4. Identificação de Medicamentos Órfãos que Incluem outras Patologias para Além das que Justificaram o seu Estatuto de Órfão	72
4.5. Identificação da Disponibilidade dos Regimes Terapêuticos Instituídos dos Medicamentos Órfãos.....	73
4.6. Consumo dos Medicamentos Órfãos.....	74

4.7. Custos Farmacoeconómicos Directos Envolvidos no Consumo dos Medicamentos Órfãos	87
CAPÍTULO 5. DISCUSSÃO	95
CAPÍTULO 6. CONCLUSÕES	103
Anexo 1	106
Anexo 2	112
Anexo 3	115
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

RESUMO

A European Medicines Agency (EMA) estima que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras diferentes, afectando entre 6% a 8% da população europeia. As doenças raras, incluindo as de origem genética, são as que constituem uma ameaça para a vida ou uma incapacidade crónica, e cuja prevalência em toda a população comunitária é inferior a 5 casos por 10.000 pessoas. Segundo este critério, na população portuguesa a prevalência é inferior a 5.000 casos por doença. Desta forma estas doenças constituem um problema de saúde pública, sendo os medicamentos órfãos o primeiro passo para o tratamento.

A designação de medicamento órfão é baseada em critérios estipulados no ponto nº 1, do Artigo 3º, do Regulamento (CE) nº 141/2000, de 22 de Janeiro de 2000, do Parlamento Europeu, e destina-se ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma doença rara.

A investigação e o desenvolvimento destes fármacos pela indústria farmacêutica europeia são escassos, devido à falta de incentivos do sistema europeu, contrariamente ao que acontece com o sistema americano e japonês, que vigoram desde 1983 e 1993, respectivamente.

O presente estudo, levado a efeito nos hospitais e outras instituições do Serviço Nacional de Saúde português, teve como objectivo avaliar a utilização de medicamentos órfãos em Portugal, no ano de 2007.

A informação recolhida permitiu avaliar, retrospectivamente, a utilização destes medicamentos entre Janeiro e Dezembro de 2007, através da informação enviada ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) pelos hospitais e outras instituições do Serviço Nacional de Saúde, sobre o consumo de medicamentos. Os dados corresponderam à informação enviada por 68 hospitais, os quais representaram 87% da despesa de medicamentos em meio hospitalar. Para a complementaridade dos dados recorreu-se à informação contida nos Resumos das Características dos Medicamentos (RCMs), bibliografia e “sites” da Internet dedicados a este tema.

Verificou-se que os medicamentos órfãos utilizados em Portugal no período em estudo foram 29. Destes apenas a azacitidina, fosfato 3,4 diaminopiridina, lenalidomida e talidomida é que necessitaram de Autorização de Utilização Especial (AUE). O imatinib foi o medicamento mais utilizado e o que envolveu maior custo económico no tratamento destas doenças. O consumo destes medicamentos representou 5%, face ao consumo total de medicamentos em meio hospitalar. A área terapêutica onde o impacto económico foi maior correspondeu à oncológica, com 60%, seguida da metabólica/endócrina com 24%. Os medicamentos órfãos que incluem outras patologias aprovadas, para além das que justificam o seu estatuto, foram o sildenafil e o fosfato 3,4 diaminopiridina.

Devido a alguns medicamentos serem usados em pediatria, outros terem esquemas posológicos complexos ou mais que uma dosagem, apenas conseguimos calcular o número de doentes tratados no caso do anagrelide (83 pessoas), sorafenib (1 pessoa) e talidomida (154 pessoas), o que significa que cumpriram o estatuto de medicamento órfão, durante o ano de 2007.

Em conclusão, podemos afirmar que o número de medicamentos órfãos usados foi elevado, representando uma parte significativa de gastos com medicamentos do Serviço Nacional de Saúde (SNS), o que não invalida a enorme necessidade de descobrir e desenvolver outros medicamentos órfãos.

Palavras-chave

Medicamentos órfãos, Doenças raras, Utilização de medicamentos Análise farmacoeconómica, Consumo de medicamentos.

ABSTRACT

The European Medicines Agency (EMA) estimates the existence of 5.000 to 8.000 different rare diseases, affecting 6% to 8% of the European population. Rare diseases, including those of genetic origin, are life threatening or chronic debilitating with a prevalence inferior to 5 cases per 10.000 persons in the European Union. According to this criterion, in Portugal, the prevalence is less than 5.000 cases per disease. Thereby, these diseases represent a public health problem and orphan drugs constitute the first approach to treatment.

Orphan drugs designation is based on the criteria stipulated in n° 1 of Article 3° of the Regulation (CE) n° 141/2000, of January the 22nd 2000, of the European Parliament, and they are intended for the diagnosis, prevention or treatment of a rare disease.

Investigation and development of these drugs by the European pharmaceutical industry is scarce due to the lack of incentives of the European system, opposing the Americans` or Japanese` that invigorate since 1983 and 1993, respectively.

The aim of this study, taking place in hospitals and other institutions of the Portuguese National Health Service, was to evaluate the use of orphan drugs in Portugal during 2007.

The information gathered allowed the retrospective study of the use of these medicines between January and December 2007, through the information on drugs consumption sent to INFARMED (National Authority of Medicines and Health Products, I. P.) by hospitals and other institutions of the National Health Service. Collected data corresponded to the information sent by 68 hospitals, representing 87% of the costs associated with medicines in the hospital setting. To complement data, we used the information on the “Summary of Product Characteristics”, bibliographic sources and sites on the Internet associated with this matter.

During study period, 29 orphan drugs were used in Portugal. Among these, only azacitidine, 3,4 diaminopyridine phosphate, lenalidomide and thalidomide required a “Special Permit for Use” (AUE). The most used orphan drug, also causing the highest economic impact in the

treatment of these diseases, was imatinib. Consumption of these drugs represented 5% of the total costs with medicines in the hospital setting. Oncology was the therapeutic area representing higher costs (60%), followed by the metabolic/endocrine (24%). Sildenafil and 3,4 diaminopyridine phosphate represented the orphan drugs that have other approved indications besides those justifying their status.

Due to the fact that some of the drugs are used in paediatric patients, others have complex treatment regimens or more than one dosage, we were only able to calculate the number of patients treated in the case of anagrelide (83), sorafenib (1) and thalidomide (154), meaning that those drugs complied with the orphan drug status during 2007.

In conclusion, we can say that the number of used orphan drugs was high, representing a significant part of the costs with medicines of the National Health Service (NHS), which doesn't exclude the urgent need to find and develop other orphan drugs.

Key-words

Orphan drugs; Rare diseases; Drug use; Pharmacoeconomic analysis; Drug consumption.

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Comparação das Políticas Mundiais.....	37
Tabela 2 – Número de pedidos submetidos anualmente à EMEA para designação de medicamento órfãos.....	39
Tabela 3 – Número de pareceres emitidos pelo COMP para designação de medicamentos órfãos entre 2000-2007.....	40
Tabela 4 – Relação da utilização dos diferentes tipos de avaliação económica.....	55
Tabela 5 – Identificação dos medicamentos órfãos.....	65
Tabela 6 – Medicamentos órfãos e indicações terapêuticas para as respectivas patologias raras.....	67
Tabela 7 – Medicamentos órfãos com AIM.....	71
Tabela 8 – Medicamentos órfãos que necessitam de AUE.....	72
Tabela 9 – Medicamentos órfãos que incluem outras patologias para além das órfãs.....	73
Tabela 10 – Consumo dos medicamentos órfãos por distritos em 2007.....	75
Tabela 11 – Distribuição do consumo hospitalar por área de prestação de cuidados.....	85
Tabela 12 – Apresentações de doses e formas farmacêuticas comercializadas com as respectivas DDRs.....	88
Tabela 13 – Tratamentos efectuados com medicamentos órfãos em 2007.....	94
Figura 1 – Procedimentos para a Designação de Medicamento Órfão.....	30
Figura 2 – Incentivos propostos pela União Europeia.....	31
Figura 3 – Consumos em valor acumulado de medicamentos órfãos por grupo farmacoterapêutico.....	79
Figura 4 – Consumo em valor acumulado do grupo Cardiovascular/Respiratório por doenças órfãs.....	80
Figura 5 – Consumo em valor acumulado do grupo Metabólico/Endócrino por doenças órfãs.....	81
Figura 6 – Consumo em valor acumulado do grupo Sistema Nervoso por doenças órfãs.....	82
Figura 7 – Consumo em valor acumulado do grupo Hematológico por doenças órfãs.....	83
Figura 8 – Consumo em valor acumulado do grupo Oncológico por doenças órfãs.....	84

Figura 9 – Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total
com medicamentos em meio hospitalar.....86

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

1. Enquadramento Geral e Justificação de Estudo

Nas últimas décadas, a medicina e a investigação terapêutica obtiveram progressos assinaláveis que conduziram à diminuição da mortalidade, ao aumento da esperança de vida e à erradicação de determinadas doenças.

O constante aparecimento de novas doenças e novas manifestações são hoje motivadas por vários factores, entre os quais se destacam as alterações demográficas, caracterizadas pelo aumento da população idosa e, conseqüentemente, do aumento do número de pessoas com doenças crónicas. Desta forma, surgem novas decisões clínicas, que obrigam a novas abordagens terapêuticas, na tentativa de resolução das dificuldades de tratamento, sendo os medicamentos uma destas abordagens na prestação de cuidados de saúde ao doente.

As preocupações de ordem política, particularmente no âmbito das despesas do Sistema Nacional Saúde com medicamentos, têm sido motivo de grande preocupação dos governos europeus, devido à necessidade da aquisição de forma equitativa de bens com elevado valor, sendo os recursos disponíveis escassos. Continua-se a assistir a um aumento significativo das despesas com medicamentos e, simultaneamente, ao aumento do peso destas despesas no Produto Interno Bruto (PIB) e no total dos gastos com a saúde.

Subsistem, no entanto, algumas doenças raras para as quais só houve recentemente terapêutica e prevenção satisfatórias, assim como apoio ao doente e às suas famílias. Os medicamentos disponibilizados para o tratamento destas doenças têm o nome de medicamentos órfãos. E como por definição estas doenças têm uma prevalência inferior a 5 casos por 10.0000 pessoas, a dimensão de mercado é pouco lucrativa para a indústria farmacêutica. A juntar a isto, temos muitas vezes, os baixos incentivos há descoberta e desenvolvimento de novas moléculas, dirigidas ao tratamento destas patologias, e conseqüentemente à sua comercialização, apesar da exclusividade de mercado. Em conseqüência destes factos, os custos elevados de tais terapêuticas, implicam uma difícil acessibilidade, com dificuldade na sua aquisição.

Desta forma, pode-se afirmar que a utilização de novos medicamentos pelos hospitais do Serviço Nacional de Saúde, independentemente do seu estatuto jurídico, é influenciada pela

avaliação dos mesmos, tendo em conta critérios técnico-científicos que permitam a demonstração do seu valor terapêutico acrescentado e da respectiva vantagem económica [1].

Esta avaliação permite a tomada de decisões sobre a eficiência da afectação de recursos, que relaciona os recursos imobilizados para o tratamento com os resultados obtidos com os mesmos [2]. A eficiência económica no sector da saúde é particularmente pertinente, pois tem em vista os recursos disponíveis nesta área, e que são utilizados de forma a maximizar os benefícios para a sociedade em geral, cabendo aos clínicos um papel preponderante na sua utilização.

Contudo, é de grande importância a avaliação da necessidade de utilização destes medicamentos, assim como dos incentivos para o desenvolvimento de novos medicamentos, tanto no âmbito epidemiológico, farmacoeconómico, como na acessibilidade dos mesmos.

A pertinência destes estudos deve-se ao elevado valor económico dos medicamentos órfãos, utilizados no tratamento de algumas doenças raras. A Comunidade Europeia considerou o tratamento destas doenças como uma das prioridades de Saúde Pública.

Para finalizar, e face a tudo o que anteriormente foi dito, a escolha deste tema prendeu-se não só com uma grande afinidade pessoal para esta problemática, mas, sobretudo com o seu enquadramento no âmbito da Saúde Pública. Os doentes com estas patologias tem o direito de disporem de medicamentos, com qualidade, segurança e eficácia equivalentes aos disponibilizados a todos os outros, pela indústria farmacêutica.

1.1. Organização da Dissertação

O presente trabalho apresenta a seguinte estrutura:

1. No primeiro capítulo, o enquadramento faz-se através da referência à importância dos medicamentos órfãos no tratamento das doenças raras e, conseqüentemente, às questões da sua utilização. Alerta para a abordagem e escolha deste tema, como algo pertinente para os problemas de saúde pública. Neste capítulo, é também apresentado o objectivo geral e os objectivos específicos deste estudo.
2. No segundo capítulo, desenvolve-se a fundamentação teórica desta dissertação, sendo constituído por seis sub-capítulos. O primeiro aborda o conceito de doença rara e a sua prevalência na U.E., E.U.A e Japão. O segundo aborda os medicamentos órfãos na União Europeia. O terceiro sub-capítulo foca a regulamentação destes medicamentos a nível europeu, através da respectiva legislação, incidindo sobre os procedimentos para a sua designação e incentivos ao seu desenvolvimento. No quarto e quinto faz-se respectivamente, uma comparação às políticas mundiais nesta área, e dá-se ênfase ao registo comunitário de alguns medicamentos órfãos durante o ano de 2007. No sexto e sétimo sub-capítulo aborda-se respectivamente, a regulamentação de medicamentos de Autorização de Introdução no Mercado e os que necessitam de Autorização de Utilização Especial. Por último aborda-se, de um forma sucinta, algumas das formas de avaliação económica da utilização destes medicamentos.
3. No terceiro capítulo é apresentada a metodologia da investigação. Identifica-se a população, o instrumento de recolha de dados, os procedimentos utilizados e o tratamento estatístico efectuado.
4. No quarto e quinto capítulo são apresentados e discutidos os resultados obtidos. Na apresentação dos dados fez-se uma abordagem sobre o consumo total de medicamentos, analisando-se desta forma a representatividade dos Medicamentos Órfãos em Portugal no ano de 2007.

5. Por fim, no sexto capítulo são apresentadas as conclusões da pesquisa, as limitações do estudo e a sensibilidade para uma realidade premente em Portugal.

Esta dissertação pretende contribuir, para um aprofundamento do tema, e de toda a sua problemática no âmbito da Saúde Pública. Tem também, como perspectiva, sensibilizar para o custo envolvido por tratamento, para posterior análise comparativa de alternativas, tendo em vista os seus custos e consequências.

1.2. Objectivos

Para se iniciar uma investigação torna-se necessário identificar o problema. A sua investigação é frequentemente o resultado de conhecimentos práticos (do nosso dia a dia), de uma curiosidade intelectual, da “intuição” e da análise lógica (com base em experiências pessoais e de terceiros). O investigador deverá equacionar o tópico que deseja abordar e transformá-lo num objectivo [3].

Neste estudo foi considerado um **objectivo geral**: caracterizar a utilização dos medicamentos órfãos em Portugal durante o ano de 2007.

Através de alguns **objectivos específicos**, foi possível detalhar pormenorizadamente e de forma clara, as respostas que se pretendem obter durante este trabalho:

- Identificar medicamentos órfãos, envolvidos no tratamento das diversas patologias raras.
- Identificar medicamentos órfãos que têm AIM, e necessitam de AUE em Portugal.

- Identificar medicamentos órfãos que incluem outras patologias, para além, das que justificaram o seu estatuto de órfão.
- Identificar a disponibilidade dos regimes terapêuticos instituídos com medicamentos órfãos.
- Avaliar os consumos dos medicamentos órfãos em Portugal, por distritos e grupos farmacoterapêuticos.
- Conhecer os custos directamente envolvidos no seu consumo.

CAPÍTULO 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os medicamentos constituem uma das possíveis abordagens terapêuticas, na prestação de cuidados de saúde ao doente. Assim sendo, define-se como:

“Medicamento: toda a substância ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos, ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [4].

2.1. Doenças raras

Entende-se como doenças raras, incluindo as de origem genética, as doenças que constituem uma ameaça para a vida ou uma incapacidade crónica, e cuja prevalência, em toda a população, comunitária é inferior a 5 casos por 10.000 pessoas [5].

De acordo com a classificação da União Europeia, estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 diferentes doenças raras, afectando 6% a 8% da população. Apesar da baixa prevalência, o número total de pessoas afectadas por doenças raras na União Europeia varia entre 27 e 36 milhões [6]. Nos E.U.A e no Japão, a classificação de doenças raras afecta até 200.000 e 50.000 pessoas população, respectivamente [7]. Cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, sendo as restantes causadas por infecções, desordens alérgicas, auto-imunes, envenenamentos, ou são mesmo de origem desconhecida.

Todos os anos são descritas aproximadamente 250 novas doenças. Isto, é em parte devido ao avanço contínuo da ciência em áreas como a biologia e a genómica humana, que veio revelar uma maior prevalência de certas doenças, demolindo mesmo o carácter órfão de algumas delas [8].

Segundo a decisão nº 1295/1999/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 29 de Abril de 1999, que adopta um programa de acção comunitária em matéria de doenças raras, no domínio da saúde pública (1999-2003), considera-se que a própria raridade das doenças e

afecções de prevalência reduzida, e a falta de informações acerca delas pode, levar a que as pessoas afectadas não beneficiem dos recursos e dos serviços de saúde de que necessitam. No entanto, considera também que o número de pessoas afectadas por doenças raras é, por definição, relativamente reduzido em comparação com outras doenças mais comuns. Não deixando de salientar que as doenças raras, foram identificadas como uma área prioritária de acção comunitária, sobre o quadro da acção no domínio da saúde pública.

2.2. Medicamentos Órfãos na União Europeia

O termo medicamento órfão foi usado pela primeira vez em 1968, para descrever fármacos potencialmente úteis, não disponíveis no mercado. A sua exploração não é considerada lucrativa por diferentes razões, que vão desde as dificuldades de descoberta, de desenvolvimento e de produção, até ao facto, de se destinarem ao tratamento de doenças raras [9].

A classificação do medicamento como órfão pode variar ao longo do tempo, sendo o caso da Zidovudina (AZT), um exemplo muito significativo. Em 1985, os laboratórios Wellcome registaram este produto em Washington, com o estatuto de medicamento órfão. Na altura, o número de pessoas seropositivas era muito reduzido, o que nessa época fazia da SIDA uma doença rara.

Mas, para além disso, o estatuto de órfão também varia com a região considerada, por exemplo, a talassemia é rara no norte da Europa, mas muito frequente na região mediterrânica.

2.2.1. Legislação Sobre Medicamentos Órfãos

A legislação que regula todas as questões relacionadas com os medicamentos órfãos, encontra-se no Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu, que vem instituir um procedimento comunitário para a definição de medicamento órfão, cria incentivos à investigação e do desenvolvimento de medicamentos nesta área, assim como, institui incentivos à sua introdução no mercado.

A designação de medicamento órfão é baseada em critérios estipulados no ponto nº1 do Artigo 3º deste regulamento. Assim sendo, **medicamento órfão** é definido como:

Medicamento que se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia grave, ou cronicamente debilitante e que afecta até 5/10.000 pessoas na União Europeia. A sua comercialização não pode gerar receitas para justificar o investimento. Deverá ainda ser comprovado pelo promotor que não existe método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento autorizados, ou caso existam, que o medicamento oferece um benefício significativo [10].

2.2.1.1. 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 objectivo da Agência Europeia do Medicamento é a protecção e a promoção da saúde pública no campo da medicina.

Como referido no regulamento Nº141/2000, 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 constituído por peritos nomeados pelos Estados Membros 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 EMEA.

O comité de medicamentos órfãos foi criado em Abril de 2000 pela EMEA, tendo como objectivo designar medicamentos com o estatuto de órfãos. Este comité tem as seguintes atribuições [10]:

- 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.

2.2.1.2. Procedimento de Designação de Medicamentos Órfãos

Tal como se acabou de referir, para que um medicamento seja considerado órfão é necessário obter a sua designação junto das entidades competentes. E estas, por sua vez, regem a sua actividade pelos critérios constantes do Regulamento (CE) 847/2000 da Comissão Europeia, de 27 de Abril, que podem ser divididos em quatro tipos:

- I. Critério geral – medicamento a ser utilizado no diagnóstico, prevenção e tratamento de uma doença cronicamente debilitante, rara e que coloque a vida da pessoa em risco.
- II. Critério Epidemiológico – haver um máximo de 5 casos em cada 10.000 pessoas.

III. Critério Económico – o medicamento não perfazer o retorno necessário ao seu desenvolvimento e investigação.

IV. Tratamentos inexistentes ou com superioridade clínica^A – baseia-se no facto de não haver nenhum método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento autorizado pela UE; por outro lado, se esse método existir, o medicamento em questão, terá um benefício terapêutico superior.

Este pedido de designação de medicamento órfão, deve ser feito pelo promotor à Agência em qualquer fase do seu desenvolvimento e antes de requerer a autorização de introdução no mercado (AIM). Este pedido deve ser acompanhado dos seguintes dados:

- Nome e endereço permanente do patrocinador;
- Princípios activos do medicamento;
- Indicação terapêuticas proposta;
- Comprovação dos critérios estabelecidos para os medicamentos órfãos, descrição do estado de desenvolvimento, incluindo as indicações previsíveis.

A Agência deve verificar a validade do pedido e elaborar um relatório resumido, destinado ao Comité, e se achar necessário, pedir mais dados e documentos ao promotor referentes ao respectivo pedido. A Agência deve assegurar que o Comité emita parecer no prazo de 90 dias, após a recepção de um pedido válido. Ao elaborar o seu parecer, o Comité deve esforçar-se por chegar a um consenso. Se tal não acontecer, o parecer é

^A Superioridade Clínica - Medicamento com vantagens terapêuticas ou de diagnóstico significativas, em relação a um medicamento órfão autorizado no que respeita: a maior eficácia, a maior segurança e em casos excepcionais que não tenha sido demonstrado maior segurança e eficácia, a comprovação que o medicamento é importante para o diagnóstico ou para os cuidados aos doentes 11. *Regulamento (CE) N° 847/2000 DA Comissão de 27 de Abril de 2000 do Parlamento Europeu e do Conselho.*

aprovado por maioria de dois terços dos seus membros, podendo ser feito mediante procedimento escrito.

Na emissão do parecer, se o Comité achar que o pedido não preenche os critérios estipulados à designação de medicamento órfão, a agência deve informar o promotor. No prazo de 90 dias, após a recepção 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 final do Comité será transmitida pela Agência à Comissão, a qual toma uma decisão no prazo de 30 dias, após a recepção do parecer. Se, em situações excepcionais, a decisão final, não estiver em conformidade com a do Comité, a aprovação ocorre nos termos do artigo 73, do Regulamento (CEE) nº 2309/93. Posteriormente, são notificados desta decisão quer o promotor, quer a Agência e as autoridades competentes 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 um designação pretenda transferir para outro promotor a designação de um medicamento órfão, deve apresentar à Agência um pedido nesse sentido.

Um medicamento órfão é retirado do Registo Comunitário para esse fim, nas seguintes condições:

- Desde que se comprove, antes da concessão da AIM, que não obedece aos critérios estipulados para medicamentos órfãos, conforme o artigo 3 do Regulamento (CE) Nº 141/2000;
- No final do período de exclusividade de mercado.

Um dos problemas actuais, é considerar órfão um medicamento, quando já existe outro com a mesma indicação terapêutica, como é o caso do imatinib (Glivec) e dasatinib (Sprycel), utilizados no tratamento da Leucemia Mielóide Crónica (LMC) Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) positiva para o cromossoma Filadélfia (Ph+). Sendo o dasatinib utilizado só quando o doente é intolerante ou fez resistência ao imatinib.

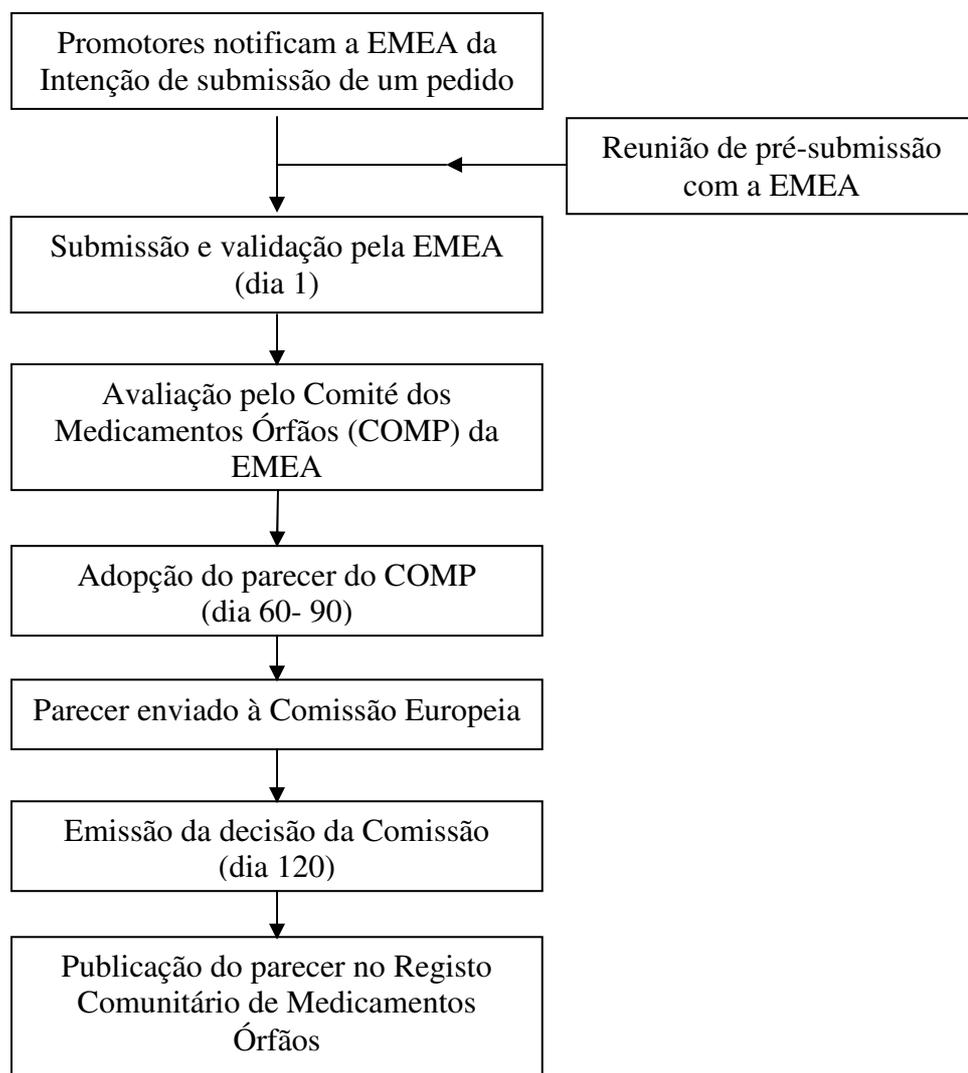
Segundo o Regulamento (CE) 141/2000, qualquer medicamento órfão quando adquire uma AIM apenas deve abranger as indicações terapêuticas que justifiquem o seu estatuto. Desta forma a Comunidade e os Estados Membros garantem a exclusividade de mercado durante 10 anos, não aceitando durante este período, em relação a um medicamento similar^B com a mesma indicação terapêutica outro pedido de AIM, ou de dar seguimento a um pedido de extensão de uma AIM já existente no mercado.

No entanto, existem três situações em que pode ser concedida uma AIM a um medicamento similar, se:

- O titular da AIM do medicamento órfão original tiver dado consentimento ao segundo requerente; ou
- O titular de AIM do medicamento original não tiver possibilidade de fornecer quantidades suficientes de medicamento; ou
- O segundo requerente poder provar, no seu pedido que o segundo medicamento, embora similar ao medicamento órfão já autorizado, é clinicamente superior.

^B Medicamento similar – “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados”¹². *Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto de 2006.* . Diário da República, 1ª Série - Nº 167: p. 6297-6383.

À medida que a ciência e as novas tecnologias vão evoluindo, os desenvolvimentos de novos medicamentos vão surgindo e competindo com os já existentes, devendo apresentar maior segurança e eficácia para o doente. Quando, em casos excepcionais estes critérios não poderem ser provados, então terá que ser demonstrada a necessidade do mesmo no impacto da história natural da doença e na qualidade dos doentes, por razões de saúde pública.

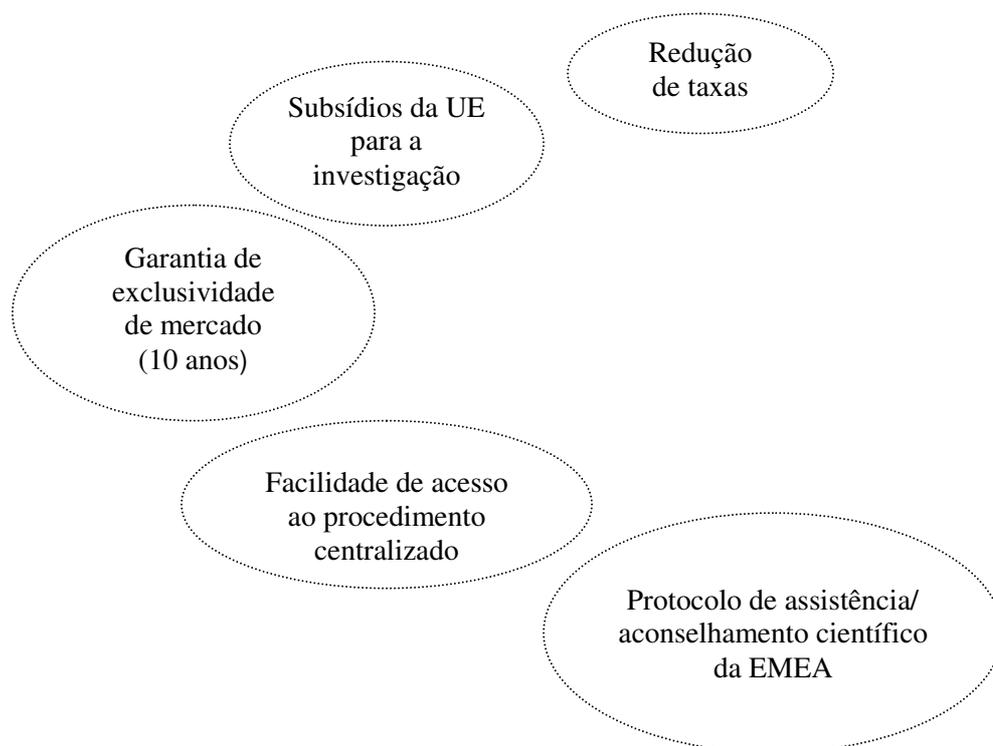


Adaptado das referências [10] [13].

Figura 1 – Procedimento para a Designação de Medicamento Órfão.

2.3. Incentivos ao Desenvolvimento

Estando actualmente, o desenvolvimento de medicamentos, sobretudo sob o domínio da indústria farmacêutica, verifica-se que o processo de incentivos está orientado pelas estratégias de comercialização, em vez das necessidades dos doentes. Uma grande parte da pesquisa da indústria farmacêutica é dirigida para a conquista de quotas de mercado, e para situações clínicas que já dispõem de uma larga gama de opções de tratamento. É fácil perceber que não é possível recuperar o investimento, da ordem dos milhões de euros, num mercado tão pequeno como é o de cada um dos fármacos destinados à terapêutica das doenças raras. Por isso, a União Europeia (UE) segue a linha dos Estados Unidos (EUA) e do Japão, propondo incentivos (ver Figura 2) à Indústria Farmacêutica, na área de investigação e desenvolvimentos de medicamentos órfãos.



Adaptado das referências [13] [14] [15].

Figura 2 – Incentivos propostos pela União Europeia.

2.3.1. Redução de Taxas

A EMEA tem uma verba, disponibilizada pela Comissão Europeia e rectificada anualmente pelo Parlamento Europeu, para financiar a redução de taxas. Esta redução é aplicada a todos os tipos de actividades centralizadas, incluindo os pedidos apresentados para obtenção de AIM, inspecções realizadas para efeitos da avaliação do pedido, alterações e assistência protocolar.

2.3.2. Acesso ao Procedimento Centralizado

A avaliação científica dos pedidos AIM, ao nível da UE, é da responsabilidade da EMEA (processo centralizado). Daí os medicamentos órfãos serem obrigatoriamente sujeitos ao procedimento centralizado de pedido AIM. Neste procedimento, os promotores apresentam um único pedido de AIM à EMEA, uma vez concedido, são válidas em todos os países da UE e Estados Membros.

2.3.3. Protocolo de Assistência

A EMEA pode prestar aconselhamento científico, com vista a uma optimização dos procedimentos a desenvolver, bem como orientar na preparação de dossiers em conformidade com os requisitos regulamentares europeus. Desta forma, o requerente de uma AIM para um medicamento órfão, aumenta as suas probabilidades de êxito quando efectuar tal pedido.

2.3.4. Investigação Financiada pela União Europeia

As organizações que se proponham a desenvolver medicamentos órfãos, poderão usufruir de subsídios no âmbito de programas comunitários e dos Estados Membros, bem como de iniciativas de apoio à investigação e ao desenvolvimento, incluindo os programas do quadro comunitário.

Contudo 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. 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 as indústria farmacêuticas a desenvolver medicamentos para um reduzido mercado, como é o 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 concepção 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, respectivamente.

2.3.5. Exclusividade de Mercado

Um dos maiores incentivos na UE ao desenvolvimento de medicamentos órfãos é a exclusividade de mercado durante 10 anos, para além da habitual protecção das patentes.

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.

A protecção 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 (Protecção Intelectual), e/ou processo pelo qual se obtêm o produto (Protecção de Dados). A duração da patente é de 20 anos, contados da data do respectivo pedido [16]. Destes 20 anos de exclusividade, apenas 8 a 10 correspondem a uma efectiva 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 EMEA.

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 protecção da patente para qualquer medicamento, desde que seja possuidor de AIM. O promotor pode pedir um Certificado Complementar de Protecção, é um direito de propriedade industrial, que prolonga até ao máximo de 5 anos e mínimo de 15 dias, a protecção 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

protecção máxima de 6 meses, não sendo possível para o caso dos medicamentos órfãos, pois constituía um duplo incentivo [17] [18].

Por tudo o que foi dito; a indústria necessita de lucros económicos suficientes. Os incentivos são de extrema importância, num mercado tão exíguo como este. Para investir na pesquisa destes medicamentos, este tipo de ajudas estimulam a investigação de novos tratamentos apropriados para doenças raras.

2.4. Comparação das Políticas Mundiais

A prevalência baixa das doenças raras, fez com que estas fossem negligenciadas por parte das comunidades científicas, médicas e políticas. Contudo, nas últimas décadas estas doenças ganharam reconhecimento, passando a ser um problema sério de Saúde Pública.

Para prestar cuidados a este tipo de doentes, e para incentivar as empresas farmacêuticas e de biotecnologia a investigar e desenvolver medicamentos órfãos, os governos criaram vários incentivos financeiros em todo mundo, como acabamos de ver. Sendo a exclusividade de mercado um dos grandes incentivos e também uma das grandes diferenças entre as várias políticas mundiais . Como já foi referido, a legislação nesta matéria teve início nos EUA em 1983 com o “Orphan Drug Act”, onde foram contemplados os incentivos à produção e comercialização deste tipo de medicamentos, sendo-lhes concedida exclusividade de mercado por 7 anos após a obtenção da AIM. No Japão este tipo de processo ocorreu em 1993, com o “Orphan Drug Regulation” e a exclusividade de mercado atingiu os 10 anos. Já a Austrália, em 1998 desenvolveu o “Orphan Drug Policy”, onde a exclusividade atribuída foi apenas de 5 anos. Por último, a 16 de Dezembro de 1999 a UE criou o regulamento para os medicamentos órfãos, aprovado pelo Parlamento Europeu em 2000 ((CE) N° 141/2000), que concede entre outros incentivos, um prazo de exclusividade de mercado de 10 anos para qualquer medicamento órfão.

A prevalência é o critério que justifica o estatuto de órfão, e também aqui há diferenças de país para país. Na Europa é até 5:10 000, nos E.U.A vai até 7,5:10 000, no Japão e Austrália a prevalência é de 4:10 000 e 1,1:10 000, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Comparação das Políticas Mundiais.

	EUA	Japão	Austrália	UE
Enquadramento legal	“Orphan Drug Act” (1983)	"Orphan Drug Regulation" (1993)	“Orphan Drug Policy” (1998)	Regulamento (CE) N°141/2000 (1999)
Autoridades administrativas envolvidas	FDA /OOPD (*)	MHLW (*) /OPSR (*) (Divisão de Medicamentos Órfãos)	TAG (*)	EMA (*) / COMP (*)
Prevalência da doença (por 10.000 indivíduos), que justifique o estatuto de órfão	7,5	4	1,1	5
Exclusividade de mercado	7 anos	10 anos	5 anos	10 anos
Benefícios Fiscais	Sim: 50% para estudos clínicos	Sim: 6% para qualquer tipo de estudos mas limitado a 10% do imposto da empresa	Não	Gerido pelos Estados Membros
Financiamento para a investigação	Programas do NIH (*) e outros	Fundos governamentais	Não	‘FP6’ (*) mais as medidas nacionais
Reconsideração das candidaturas à designação órfão	Não	Sim	Sim (a cada 12 anos)	Sim (a cada 6 anos)
Assistência técnica à elaboração do ficheiro de candidatura	Sim	Sim	Não	Sim

Adaptado das referências [5] [13, 19].

(*) **FDA**: Food and Drug Administration; **OOPD**: Office of Orphan Products and Development; **MHLW**: Ministry of Health, Labour and Welfare; **TGA**: Therapeutic Goods Administration; **EMA**: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; **COMP**: Committee for Orphan Medicinal Products; **NIH**: National Institute of Health; **FP6**: Sixth Framework Programme.

2.5. Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos

O doente constitui o elo final mais importante do desenvolvimento dos novos sistemas Europeus de registo, não só na perspectiva de obtenção mais rápida de Autorização de Introdução no Mercado, para medicamentos inovadores, de biotecnologia e órfãos, como na perspectiva de uniformizar o acesso a estes medicamentos em todos os Estados Membros, não havendo assim diferenças temporais significativas.

Entre os pedidos de AIM, já recebidos pela EMEA, relativos a medicamentos órfãos para tratamento de patologias raras, englobam-se produtos destinados:

- Doenças genéticas em que uma deficiência enzimática produz alterações metabólicas, e possivelmente, a morte precoce;
- Doenças em que a única opção é o transplante;
- Doentes com patologias crónicas do aparelho gastrointestinal e da função pulmonar gravemente deficitária (fibrose quística);
- Neoplasias raras, designadamente neoplasias cerebrais malignas, principalmente em crianças e jovens adultos. Neoplasias malignas para as quais não existe qualquer opção terapêutica presentemente;
- Perturbações neurológicas que conduzem a paralisia e, progressivamente, à morte;
- Produtos que contribuam para o êxito dos transplantes de medula óssea.

As autorizações de introdução de medicamentos órfãos no mercado, apenas devem abranger as indicações terapêuticas que observem estes critérios, o que não prejudica a eventual apresentação de um pedido distinto de AIM, relativo a indicações não abrangidas pelo regulamento relativo aos medicamentos órfãos [10].

Face a esta possibilidade, a partir de Maio de 2000, podemos constatar que há um número crescente de pedidos de AIM para medicamentos órfãos, nos anos subsequentes (ver Tabela 2).

Tabela 2 - Número de pedidos submetidos anualmente à EMEA para designação de medicamentos órfãos.

Ano	Número de pedidos submetidos
2000	72
2001	83
2002	80
2003	87
2004	108
2005	118
2006	104
2007	125

Adaptado a partir da literatura [20] [21].

Como já foi referido, a avaliação dos pedidos submetidos à EMEA, é da competência do COMP, que posteriormente emitirá o seu parecer. Para cada pedido de designação, é nomeado um coordenador da EMEA e do COMP. Para esse trabalho, há o apoio de um perito na doença relacionada, sendo este nomeado a partir de uma lista indicada pelo comité. A agência deve assegurar, que o comité emita um parecer no prazo de 90 dias, após a recepção de um pedido válido. Constatando-se que dos pedidos apresentados, é possível que alguns venham a ser retirados, enquanto outros recebam pareceres positivos ou negativos.

Segundo a EMEA, as principais razões dos medicamentos retirados, prendem-se com questões decorrentes do RCM, e problemas relacionados com o dossier. Sendo nestes casos o patrocinador obrigado à retirada do pedido, por não cumprimento dos critérios do regulamento.

Tabela 3 -Número de pareceres emitidos pelo COMP para a designação de medicamentos órfãos entre 2000-2007.

Ano	Pareceres positivos	Pareceres negativos	Pedidos Retirados	Designações garantidas pela comissão
2000	26	0	6	14
2001	64	1	27	64
2002	43	3	30	49
2003	54	1	41	55
2004	75	4	22	72
2005	88	0	30	88
2006	81	2	20	80
2007	97	1	19	98

Adaptado a partir da literatura [20] [21]

O parecer definitivo sobre estas designações é da competência da agência e efectuada no prazo de 30 dias, após a recepção do parecer do COMP. Este parecer é enviado para a Comissão Europeia que toma a decisão final, relativamente à designação de medicamento órfão. O parecer de um medicamento pode ser dado num ano diferente ao do pedido. Este facto, deve-se aos pedidos feitos pelos promotores, para alteração de informação referente ao medicamento, ou então, quando a agência requer ao promotor a complementaridade relativamente aos dados do pedido.

Após a notificação do parecer, o medicamento designado é inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos com a atribuição de um número (Publicado no Website da Comissão Europeia <http://www.emea.europa.eu/htms/humans/orphans/transfer.htm>).

Antes de apresentar um pedido de AIM, o promotor de um medicamento órfão pode solicitar o parecer da agência, sobre a realização dos testes e ensaios necessários para comprovar a

qualidade, segurança e eficácia do medicamento órfão. O responsável pela AIM pode solicitar que a Comunidade Europeia lhe conceda a autorização.

Todo este processo culmina com a publicação no Jornal Oficial da União Europeia com indicação, nomeadamente, da data de concessão e do respectivo número de inscrição no registo comunitário, bem como de denominação comum internacional (DCI) da substância activa do medicamento, da forma farmacêutica e do código de Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) [22].

2.6. Regulamentação de Medicamentos que Carecem de Autorização de Utilização Especial

Há medicamentos para uso humano, que carecem de Autorizações de Utilização Especial (AUE), por serem medicamentos com restrições na sua utilização. A comercialização e a utilização em Portugal, de medicamentos não possuidores de AIM, ou autorização de importação paralela^C ou possuindo-as, não estando comprovadamente a ser comercializados, carece de autorização prévia a conceder pelo Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED).

No caso de medicamentos que não possuam quaisquer das autorizações referidas anteriormente, o INFARMED, pode autorizar a utilização em Portugal destes medicamentos segundo o nº1, do artigo 92º, do Decreto-Lei 176/2006, nas seguintes condições:

- a) Mediante justificação clínica, onde sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias (Anexo 2);

^C Importação paralela – Refere-se aos medicamentos fabricados e possuidores de AIM no Estado Membro de proveniência. O importador tem que ter uma AIM nacional de importação paralela do medicamento considerado, para poder ser notificado dessa importação 12. Ibid.

- b) Sejam necessários para dar resposta à propagação, actual ou potencial, de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos, ou de radiação nuclear, susceptíveis de causar efeitos nocivos;
- c) Em casos excepcionais, sejam adquiridos por serviço farmacêutico ou farmácia de oficina e dispensados a um doente específico (Anexo 3).

Na regulamentação de medicamentos que carecem de AUE, vão ser abordadas dois tipos de AUEs, as mencionadas nas condições do nº1) através da deliberação nº 105/CA/2007 [23] e as mencionadas nas condições do nº2) através do Decreto – Lei nº 195/2006 [1].

2.6.1. AUE ao abrigo da Deliberação nº 105/CA/2007

A deliberação nº 105/CA/2007 regulamenta as Autorizações de Utilização Especial, e Excepcional de medicamentos. Segundo este regulamento, as autorizações concedidas têm sempre carácter temporário e meramente transitório, cessando sempre que o medicamento passe a estar efectivamente comercializado em Portugal, ao abrigo de uma AIM ou de outra autorização. Este regulamento restringe a legitimidade para o pedido de AUE, às instituições autorizadas para a aquisição directa de medicamentos, assim como, às entidades promotoras de ensaios clínicos.

A AUE só pode ser concedida aos seguintes medicamentos sem AIM em país estrangeiro:

- a) “*Medicamentos com benefício clínico bem reconhecido*”. Nomeadamente, os medicamentos pertencentes ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM)^D ou que possuam AIM em país da União Europeia;

^D Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos – Nos hospitais portugueses existe a prática de uma terapêutica limitada, na base de um formulário de medicamentos. A selecção dos medicamentos actualmente existente no mercado é feita por uma comissão de peritos nomeados pelo INFARMED.

- b) “*Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico*” os que, nomeadamente, não possuindo AIM em qualquer país, disponham de provas experimentais preliminares, nomeadamente resultados iniciais de ensaios clínicos, que façam pressupor a actividade do medicamento na indicação clínica em causa.

2.6.1.1. Condições para Autorização de AUE

Segundo o regulamente mencionado anteriormente, as autorizações dependem da verificação das seguintes condições:

1. A entidade requerente ser uma instituição de saúde com autorização de aquisição directa^E de medicamentos concedida pelo INFARMED;
2. Não existirem em Portugal medicamentos similares, que apresentem idêntica composição qualitativa e quantitativa de substâncias activas e forma farmacêutica aprovados, ou que tenham sido concedida outras autorizações ou registos previstos neste regulamento, salvo se estes não estiverem a ser comercializados conforme declaração expressa do titular de AIM ou do titular das restantes autorizações ou registos mencionados;
3. Os medicamentos serem considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias e comprovadamente sem alternativa terapêutica;
4. Tratando-se de medicamentos contendo estupefacientes ou psicotrópicos, a aquisição directa destes medicamentos tem que obedecer a condições especiais estabelecidas no Decreto-Lei nº 15/93, de 22 Janeiro, e no Decreto-Lei nº 61/94, de 12 de Outubro;

^E Aquisição directa – Refere-se ao disposto na alínea a) do artigo 79º do DL nº 176/2006 de 30 Agosto: “Vender medicamentos a estabelecimentos e serviços de saúde público ou privado, e a instituições de solidariedade social sem fins lucrativos, que disponham de serviço médico e farmacêutico, bem como de regime de internamento, desde que os medicamentos adquiridos se destinem ao seu próprio consumo.

5. Não se tratando de medicamentos adquiridos por hospitais do Serviço Nacional de Saúde, devam ser reservados exclusivamente a tratamentos em meio hospitalar, bem como de outros medicamentos sujeitos a receita médica restrita.

2.6.1.2. Pedido de AUE

O pedido de AUE é requerido pelo director clínico, ou entidade equivalente, ao nível da instituição de saúde onde o medicamento vai ser administrado, mediante prévia autorização do respectivo órgão máximo de gestão, sob proposta fundamentada do director de serviço que se propõe utilizar o medicamento sob parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica. Caso, a instituição não possua comissão de farmácia e terapêutica, pode submeter o pedido à Comissão de Ética para a Saúde.

Este pedido segue o disposto no artigo 16º e 17º, da Deliberação 105/CA/2007, de 1 de Março, onde deve constar:

1) Pedido de AUE de *medicamentos requeridos ao abrigo de AIM em país estrangeiro*, os seguintes elementos são obrigatórios:

- i. Identificação do estabelecimento de saúde onde o medicamento vai ser utilizado;
- ii. Identificação do medicamento, incluindo a sua composição qualitativa e quantitativa de substâncias activas, forma farmacêutica e apresentação;
- iii. Identificação do titular da AIM, país do registo do medicamento, fabricante, país de fabrico, libertador de lote, indicação do distribuidor e país de procedência, bem como distribuidor e alfândega (se aplicável);
- iv. Indicação do preço do medicamento por unidade e estimativa de despesa total;
- v. Cópia da AIM obtida no país de origem ou preferencialmente da última renovação, acompanhadas, quando possível, de documento comprovativo de

que AIM e mantém válida ou, em alternativa, certificado de exportação modelo OMS, identificando o país de AIM;

- vi. Cópia actualizada do resumo característico do medicamento (RCM) ou, quando não exista cópia de documento equivalente;
- vii. Caso o medicamento não seja adquirido ao abrigo de AIM num Estado Membro da União Europeia, ou num país com o qual, a União Europeia possua acordo de reconhecimento mútuo o documento comprovativo de boas prática de fabrico;
- viii. Declaração da não existência de medicamento similar em Portugal, quando aplicável.

2) Quando um pedido de AUE em Portugal, se reporte a *medicamentos de benefício clínico bem conhecido e que não pertençam ao FHNM*, o pedido deverá ainda incluir justificação clínica que identifique:

- i. Indicação terapêutica para os quais se pretende o medicamento e posologia;
- ii. Estratégias terapêuticas para a situação clínica em causa;
- iii. Listagem de terapêuticas existentes no mercado, e o motivo da não aplicabilidade à situação em análise;
- iv. Indicação terapêutica para os quais se pretende o medicamento e posologia;

3) Quando um pedido de AUE se reporte a *medicamentos com provas preliminares de benefício clínico adquirido ao abrigo de uma AIM em país estrangeiro*, a instrução do pedido deverá ser acompanhada da justificação clínica onde conste os elementos exigidos na alínea anterior e ainda os seguintes dados:

- i. Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico;
- ii. Quantidade de medicamento a utilizar, incluindo a posologia, a duração prevista para o tratamento e, o número e identificação de doentes a tratar;
- iii. Declaração de que o ambiente em que o medicamento irá ser administrado, dispõe de condições para o fazer com segurança, nomeadamente no que respeita ao pessoal médico e de enfermagem, quando aplicável;
- iv. Declaração do consentimento informado^F do (s) doente (s).

4) O pedido de AUE de *medicamentos não requeridos ao abrigo de AIM em país estrangeiro*, segue o disposto no artigo 17º da Deliberação mencionada anteriormente. Para que seja instruído este pedido deverá conter os seguintes elementos:

- i. Elementos exigidos nas alíneas i, ii e iv do nº1, e alíneas iii e iv do nº 3 do artigo 16º (anteriormente mencionados);
- ii. Identificação do fabricante, país de fabrico, libertação de lote, país de libertação, distribuidor e país de procedência e se for aplicável, alfândega e distribuidor em Portugal;
- iii. Certificado de exportação, modelo OMS (aplicável quando o medicamento seja fabricado em país terceiro), ou licença de fabrico acompanhada de certificado de cumprimento de boas práticas de fabrico, quando o medicamento seja fabricado em país da União Europeia ou em país com o qual esta possua acordos de reconhecimentos mútuo;
- iv. Justificação clínica como referidas no nº2 e nas alíneas i e ii do artigo 16º, em que refira a existência de provas experimentais preliminares, especificamente

^F Consentimento Informado – Segundo o artigo 38º do Código Penal, este consentimento pode ser expresso por qualquer meio que traduza uma vontade séria, livre e esclarecida do titular do interesse juridicamente protegido, e pode ser livremente revogado até à execução do facto.

os resultados iniciais de ensaios clínicos, que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa;

- v. Cópias dos resultados das provas previstas na alínea anterior.

2.6.1.3. Validade da AUE

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

As autorizações concedidas ao abrigo deste regulamento têm sempre carácter temporário e meramente transitório, cessando sempre que o medicamento passe a estar efectivamente comercializado em Portugal, ao abrigo de AIM ou de outra autorização com elas compatível.

Esgotados os *lotes a que respeita a autorização*, a mesma caduca automaticamente. Neste caso, e a título excepcional, e devidamente justificado poderá o INFARMED, no interesse dos doentes e de forma a garantir o acesso a determinado medicamento, conceder ao fabricante, ou distribuidor, devidamente autorizado, ou a título de AIM, autorização para colocação no mercado dos lotes de medicamento estritamente necessários, para colmatar a eventual ruptura de stock.

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

Nas autorizações para utilização de *medicamentos com provas preliminares de benefício clínico*, a validade da autorização coincide com a duração do tratamento para o qual foi solicitada, com 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, nomeadamente, nos pedidos subsequentes ao primeiro, para cada ano civil, da documentação aplicável que se mantenha inalterada.

O INFARMED deve suspender, por um prazo de 90 dias, ou revogar a AUE concedida, sempre que o medicamento em causa seja susceptível de apresentar risco para a saúde pública, ou quando este não obedeça aos mesmo critérios de conformidade com as condições da respectiva autorização.

2.6.2. AUE ao abrigo da Decreto-Lei nº 176/2006

A avaliação relativa à AIM no mercado de medicamentos, nos Estados Membros da União Europeia, ocorre através de procedimentos centralizados, da responsabilidade da EMEA. Os medicamentos contendo uma nova substância activa, por norma são avaliados através de procedimento centralizado e de reconhecimento mútuo. Estando na maioria dos casos, a sua autorização sujeita a condições específica ou fundamentadas em circunstâncias excepcionais. Assim sendo, a avaliação destes novos medicamentos é cada vez mais exigente em termos de perícia científica, visto que há fármacos cada vez mais complexos e específicos.

A utilização de cada novo medicamento, deve ser considerada em relação às patologias a que se destina, e ter em atenção o seu valor terapêutico acrescentado, em relação às alternativas existentes e às características de determinados grupo de doentes.

O Decreto-Lei nº 176/2006 estabelece normas para a avaliação prévia de medicamentos, reservados exclusivamente a tratamentos em meio hospitalar, e outros medicamentos sujeitos a receita médica restrita, quando apenas comercializados pelos hospitais do SNS. Esta avaliação assenta em critérios de natureza técnico-científica, que permitam a demonstração do seu valor terapêutico acrescentado, e da respectiva vantagem económica. É da competência do INFARMED a avaliação económica destes medicamentos, assim como, a autorização da AUE, quando estes medicamentos ainda não possuem avaliação económica; desde que se demonstre o valor terapêutico acrescentado e a respectiva vantagem económica face às terapêuticas existentes.

A decisão de deferimento do pedido de avaliação pelo INFARMED não é vinculativa para os hospitais, quanto à aquisição destes medicamentos. Compete a Comissão de Farmácia e Terapêutica, de cada unidade hospitalar do SNS, emitir parecer prévio quanto ao primeiro fornecimento, na respectiva unidade, de qualquer medicamento que tenha sido pedida AUE ao abrigo deste Decreto-lei.

2.7. Farmacoeconomia

As preocupações de ordem política, particularmente no âmbito das despesas do SNS com medicamentos, tem sido motivo de grande preocupação dos governos europeus, devido a utilização de recursos escassos. Continua-se a assistir a um aumento significativo das despesas com medicamentos e, simultaneamente, ao aumento do peso destas despesas no PIB e no total de despesas com a saúde.

Nos sistemas de saúde dos países da Organização de Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE)^G, é possível identificar dois grandes objectivos. O primeiro refere-se à promoção do acesso das populações aos cuidados de saúde, de acordo com as suas perspectivas e necessidades. Em segundo lugar, temos a preocupação em promover a eficiência económica no âmbito de uma maior disciplina orçamental e de controlo de despesa pública [24].

A farmacoeconomia é um ramo da Economia da Saúde, que fornece meios para desenhar a informação dos diversos tratamentos farmacológicos, e consecutivamente uma metodologia de avaliação económica dos medicamentos, que proporcionam resultados objectivos para ajudar na tomada de decisão.

Esta disciplina considera os custos tendo em conta a eficácia, a segurança na mudança de qualidade de vida, ou seja, os custos de oportunidade – valor da melhor alternativa não

^G OCDE – Foi criada a 30 de Setembro de 1961. Também denominada de “Grupo dos Ricos”, porque os 30 países participantes produzem juntos mais de metade da riqueza da Europa. Diário de Governo, nº174, I Série, de 28 de Julho de 1961.

concretizada (valor dos benefícios que tiveram que ser sacrificados pela escolha que se fez). Toda esta actividade está direccionada para a maximização dos benefícios do uso comunitário dos escassos recursos humanos (eficiência).

2.7.1. Avaliação Económica

Um medicamento tem como pressuposto para ser utilizado, a demonstração de eficácia e de segurança. Um terceiro factor para esta avaliação é o impacto económico que têm na sociedade, quando nesta existem recursos limitados.

A avaliação económica ganhou na Economia da Saúde um sentido preciso, como meio para a tomada de decisões.

Assim, avaliação económica, nomeadamente de medicamentos, permite tomar decisões sobre a eficiência da afectação de recursos, uma vez que relaciona os recursos mobilizados para o tratamento, com o resultado obtido com o mesmo. Esta avaliação pode ser definida como a análise comparativa de alternativas (terapêuticas, acções de prevenção, técnicas de diagnóstico, etc.), tendo em vista os seus custo e consequências.

A avaliação de novos medicamentos em meio hospitalar assenta em critérios de natureza técnico-científica, que permitam a demonstração do seu valor acrescentado e da respectiva vantagem económica [1].

No âmbito específico dos medicamentos, a avaliação incide na ponderação da decisão em termos de valor social, de uma nova alternativa terapêutica face às existentes. Não se trata de gastar o menos possível, mas sim fazer o melhor uso dos recursos económicos que dispomos, por isso, o objectivo da avaliação é comparar diferentes alternativas tanto em termos de custos como benefícios, com as várias alternativas de recursos. As considerações dos aspectos económicos no campo da saúde, tem cada vez mais importância porque o gasto com medicamentos é cada vez maior, e há que fazer um uso mais eficiente desses recursos [25].

As técnicas de avaliação económica integram informação sobre eficácia, efectividade e custos, as quais englobam uma abrangência e uma complexidade no seu todo. Estas técnicas têm sido largamente utilizadas pela indústria farmacêutica e por entidades governamentais durante a introdução de novos fármacos no mercado.

No sector da saúde é particularmente pertinente o conceito de eficiência económica, ou distributiva, uma vez que o mesmo se refere a uma situação em que os recursos disponíveis nos serviços de saúde são utilizados de forma a maximizar os benefícios para a sociedade em geral.

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 – Efectividade e a Análise Custo – Utilidade [25-27] [28].

2.7.1.1 . Análise de Minimização de Custos

Esta análise permite a comparação de programas de saúde onde se espera um resultado idêntico. Quando as alternativas têm idênticas consequências então só os custos se apresentam como variável determinante para a decisão. O objectivo primordial da análise de minimização de custos (AMC) é encontrar uma alternativa, expresso em termos monetários e que apresente o menor esforço social, ou seja, o menor custo. Porém, este tipo de análise deve ser feita quando se tiver a certeza de se obterem a mesma efectividade clínica, os mesmos riscos e efeitos secundários, etc., qualquer que seja, a alternativa escolhida. Temos como exemplo a avaliação de dois medicamentos cuja efectividade clínica é considerada equivalente, diferindo em termos de preço e de utilização. Por isso, se comparam os custos envolvidos e escolhe-se a alternativa mais económica.

2.7.1.2. Análise de Custo – Benefício

A análise custo – benefício (ACB), lista todos os custos e benefícios que podem ocorrer até um período de tempo predeterminado como resultado de uma dada intervenção.

Neste tipo de análise, quer os custos quer os benefícios, têm que ser expressos em termos monetários, inclusivamente o valor das vidas humanas perdidas ou salvas como resultado da intervenção. É na quantificação deste tipo de custos que reside a principal dificuldade neste tipo de análise. No entanto, este tipo de análise é particularmente útil em três tipos de situações:

1. Permite fazer uma escolha relativamente a duas ou mais intervenções, uma vez que os custos, assim como os benefícios são comparáveis em todas as situações;
2. Indica o efeito económico de uma única intervenção;
3. Pode incluir um conjunto de benefícios ou custos que não estão directamente associados com um resultado em saúde como, por exemplo, o tempo de ausência do local de trabalho para tomar conta de um familiar doente.

Esta análise procura traduzir os benefícios resultantes do tratamento em termos monetários, para melhor se compararem com os custos. No entanto, tem sido rejeitada no campo da avaliação dos medicamentos pelas suas implicações ética. Porque os ganhos associados às terapêuticas são valorizados em unidades monetárias e porque o método do capital humano, tradicionalmente usado para este fim, tem algumas restrições como é o caso, de não se aplicar directamente à população inactiva. Por este motivo deve ser aplicado em casos excepcionais e devidamente justificados. Esta análise tem duas vantagens importantes: mede o valor da própria saúde e não apenas a produtividade; e pode obter aspectos importantes como externalidades^H do consumo e a satisfação com o processo de tratamento [28].

^H **Externalidade** – Efeito benéfico ou prejudicial que uma determinada actividade económica tem sobre terceiros, que não estão envolvidos nessa actividade.

2.7.1.3. *Análise de Custo – Efectividade*

Os custos incrementais^I totais de uma intervenção são calculados e divididos pelo número de resultados evitados, para que se obtenha um custo líquido total por unidade de resultado em saúde como, por exemplo, custos ou poupanças por morte evitada.

A análise de custo-efectividade (ACE) é expressa em custos directos^J e indirectos incrementais e os custos poupados em termos de um resultado de saúde predefinido como, por exemplo, vidas salvas ou casos evitados.

Nesta análise valorizam-se os custos dos benefícios sobre os recursos em unidades monetárias e os benefícios sobre a saúde em unidades naturais de efectividade – Outcomes^K – (procura quantificar o resultado do uso do medicamento em vida real por meio de variáveis como, por exemplo, o aumento do número de anos de vida como resultado do tratamento).

“Esta técnica, que se apoia mais na análise de decisão do que na teoria económica, dá respostas a dois tipos de questões. Por um lado, ao tipo de terapêutica que é capaz de atingir um nível de efectividade pré-fixado ao mais baixo custo e, por outra mostra que terapêutica permite maximizar a efectividade havendo um custo global pré-determinado” [28].

Uma das dificuldades desta análise é o não permitir a comparação de intervenções em que sejam utilizados diferentes resultados em saúde; no entanto, esta análise é mais adequada à comparação de duas ou mais estratégias ou intervenções que apresente os mesmos resultados para a mesma população.

^I Custos incrementais – É uma análise utilizada quando se pretende avaliar custos adicionais que um novo fármaco mais eficaz, mas mais caro do que o fármaco padrão, vai gerar por cada doente tratado com esse novo medicamento.

^J Custos directos – Custos fixos e variáveis associados directamente a uma intervenção dos Serviços de Saúde.

^K Outcomes – Indicador que traduz o impacto dos cuidados prestados sobre o estado da saúde da população. Referem-se às consequências resultantes desses cuidados prestados.

2.7.1.4. Analise de Custo – Utilidade

Na análise de custo-utilidade (ACU) os resultados de uma intervenção são medidos em unidades físicas, combinados com aspectos qualitativos. Este resultado é normalmente expresso como custo total líquido por medida de qualidade, como por exemplo, o custo líquido ou poupança por ano de vida ajustado pela qualidade – QALY (quality adjusted life year). O QALY é uma medida comum de estado de saúde usada nesta análise e representa a quantidade de vida (dados de mortalidade) ajustados para qualidade (dados de morbilidade), ou seja, as alterações no estado de saúde, quer em termos de anos de vida ganhos, quer em termos de qualidade de vida associada a esses anos, como resultado de uma intervenção em saúde. Esta medida inclui o valor ou as preferências, que os indivíduos dão a determinados estados de saúde.

Procura-se escolher a alternativa que traduz maior ganho de QALY por unidade de custo dispendido (se valorizarmos os QALY nas mesmas unidades dos custos, obtém-se a análise de custo - benefício).

As dificuldades associadas a este tipo de análise prendem-se com o tipo de técnicas utilizadas para medir a qualidade de vida perdida por causa da doença, e em ser mais adequada para medir resultados de intervenção de doenças crónicas do que em patologias que afectam um grande número pessoas durante curtos períodos de tempo.

A ACU pode ser vista como uma forma de ACE onde as consequências são medidas em termos de anos de vida ganhos ponderados pela variação na qualidade de vida.

Finalmente, deve-se notar que as técnicas sugeridas não são mutuamente exclusivas e que um estudo que apresente, designadamente, resultados baseados nos métodos ACE e ACU constituirá uma melhor base de decisão do que outro que complete apenas uma técnica de avaliação económica.

Todas estas técnicas aplicadas à avaliação económica de medicamentos resumem-se no seguinte Tabela:

Tabela 4 - Relação da utilização dos diferentes tipos de avaliação económica.

Utilização dos Diferentes Tipos de Avaliação Económica	
Minimização de Custos (AMC)	Aplica-se quando os tratamentos têm as mesmas consequências clínicas.
Custo-Benefício (ACB)	Aplica-se a valorização monetária dos benefícios; não suscita muita ambiguidade mas é de difícil implementação.
Custo-Efectividade (ACE)	Aplica-se quando existe um objectivo terapêutico bem definido.
Custo-Utilidade (ACU)	Aplica-se quando é importante valorizar a qualidade de vida.

Adaptado do artigo [29].

Em qualquer discussão de farmacoeconomia, a qualidade de vida é uma medida importante, a qual exige métodos de avaliação económica. Entender e discutir o conceito de qualidade de vida, é importante para entender o significado de saúde. Segundo a definição que a Organização Mundial de Saúde dá, saúde entende-se como: “todo estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença”, esta definição é usada frequentemente pelos profissionais de saúde para contextualizar esta avaliação.

2.7.2. Equidade em Saúde

A prestação de cuidados de saúde ocorre com a oferta de bens e serviços. O consumo desse bem tem como função satisfazer as necessidades do indivíduo, visto que, a saúde é considerada um bem de mérito e um bem social.

E não nos podemos esquecer que são as políticas de saúde a determinarem as circunstâncias de acesso aos cuidados de saúde, quando se afirma que o Serviço Nacional de Saúde é universal e tendencialmente gratuito: “... tem como ideia básica que, para iguais necessidades, haverá igualdade de acesso de utilização, tendo em conta o mesmo nível de qualidade”, como cita Santana 2005.

Pensamos que é difícil garantir o mesmo nível de acesso aos cuidados de saúde, e observada a realidade actual, verificamos que a quantidade de recursos físicos e humanos disponíveis não estão direccionados para relacionarem acessibilidade com os níveis de necessidade, para que os serviços de saúde os possam satisfazer com elevado grau de eficiência e eficácia.

O factor doença em concomitância com o grau de gravidade que é proporcionada por ela, condicionam as estratégias dos cuidados de saúde a seguir, como é o caso da opção entre privado, público ou tratamento tradicional [30].

A equidade é entendida como o acesso de todos os cidadãos a um conjunto mínimo de cuidados de saúde, sendo que a qualidade do tratamento não deve ser em função dos rendimentos, mas em função das necessidades do mesmo [24].

O estudo da equidade na distribuição da despesa, a nível distrital, no âmbito dos cuidados de saúde primários, deu origem a uma proposta de distribuição equitativa da despesa corrente baseada na equidade de recursos para iguais necessidades.

A “igualdade de oportunidades de acesso para igual necessidade” terá, apenas, lugar quando todos os utentes, em todas as regiões, tenham acesso aos mesmos serviços de saúde ao mesmo custo, tanto em tempo perdido, como em custo de transporte. Este conceito de equidade é, principalmente, utilizado em relação a actividades curativas, como, por exemplo, consultas médicas, e numa perspectiva da oferta de serviços.

A “igualdade de utilização para igual necessidade” procede a uma discriminação a favor daqueles que têm uma mais baixa propensão para a utilização de serviços de saúde, como acontece, por exemplo, com as classes socioeconómicas mais baixas em relação à procura de

serviços de carácter preventivo. Este conceito é empregado na perspectiva da procura de cuidados de saúde.

A equidade pode ser considerada como um princípio básico de qualquer sistema de saúde, apesar do direito à saúde estar contemplada no Artigo 64 da Constituição da República Portuguesa [31].

CAPÍTULO 3. METODOLOGIA DA INVESTIGAÇÃO

A pesquisa bibliográfica pode ser considerada um procedimento formal, como método de pensamento reflexivo que requer um trabalho científico, alcançando desta forma, o caminho para conhecer a realidade ou para descobrir verdades parciais. Pressupõe que mais do que procurar a verdade, é encontrar respostas para as questões propostas, utilizando métodos científicos [32].

A metodologia utilizada envolve a descrição sistematizada e detalhada do desenvolvimento do trabalho de investigação.

Após a definição do objectivo, o investigador passará para as fases subsequentes: planeamento, modo de recolher os dados, colheita, processamento e interpretação dos dados e, por último, a elaboração do trabalho [3].

A metodologia surge desta forma, como um "percurso" de várias etapas que é necessário percorrer para alcançar os objectivos propostos. Esta depende da abrangência do trabalho e do conteúdo do objecto de estudo [33].

3.1. Delineamento do Estudo

Este trabalho consiste num estudo observacional de medicamentos órfãos utilizados em Portugal durante o período que decorre entre Janeiro e Dezembro de 2007. A pesquisa foi efectuada utilizando uma base de dados proveniente do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) [34]. Este organismo é a entidade que em Portugal regula todo o processo relacionado com o medicamento, desde a produção à sua cedência e uso.

Os dados referem-se ao consumo mensal de medicamentos em hospitais e instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS), como determinado pela Portaria nº 155/2007 de 31 de Janeiro. São provenientes de 68 hospitais e instituições do SNS, entrando no estudo todos aqueles que não enviaram os consumos dentro do prazo estipulado. Esta representatividade, corresponde a sensivelmente 87% da despesa de medicamentos em meio hospitalar [34]. Os medicamentos envolvidos neste trabalho são os abrangidos pelo Código Hospitalar Nacional

de Medicamentos (CHNM)^L, que engloba os medicamentos de uso humano com AIM e os de Autorização de Utilização Especial (AUE), quer sejam sem AIM ou sem avaliação económica. Sendo incluídos ainda todos os medicamentos do CHNM dispensados pelos hospitais e instituições, independentemente do seu financiamento. Os dados recolhidos, referentes aos medicamentos órfãos, constam do consumo por substância activa, em valor e volume acumulado, por distritos; dos respectivos resumos das características do medicamento (RCM), dando especial realce às indicações terapêuticas; Dose Diária Recomendada (DDR); ano e país titular da AIM; e da Dose Diária Definida (DDD)^M para cada um deles.

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 e-mail, dirigido à directora do CIMI, que cedeu em folha de Excel o consumo dos medicamentos órfãos em valor acumulado apresentado no volume de unidades consumidos por Código Hospitalar Nacional de Medicamentos (CHNM), e por distrito. Para a complementaridade de dados, recorreu-se à bibliografia [35] [36] e aos seguintes sites: European Medicines Agency [13] [37], Orphanet [38], World Health Organization [39], DrugBank [40].

3.2. Avaliação de Dados

Através da identificação dos medicamentos órfãos, determinaram-se as doenças órfãs em causa. Estes medicamentos foram identificados através dos consumos enviados pelos hospitais e instituições do SNS, ao INFARMED. Na identificação destes medicamentos foram

^L **CHNM** – É um sistema de codificação atribuído pelo INFARMED a todos os medicamentos com AIM ou com AUE, e que é disponibilizado aos hospitais para que estes possam de forma automática aceder a um conjunto de informações relevantes para a prática da farmácia hospitalar.

^M **DDD** – Segundo a definição da OMS, é a dose diária definida de um medicamento para o tratamento de manutenção, em adultos, usado na sua indicação principal. O número de DDD para cada medicamento é determinado por peritos da OMS.

consideradas as substâncias activas, a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)^N, formas farmacêuticas, nome comercial, país e laboratório titular de AIM.

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

Identificaram-se os medicamentos que incluem outras patologias para além das que justificaram o seu estatuto de órfão, através da informação enviada pelo INFARMED, ao abrigo das AUEs. Para que possa ser concedida esta autorização, têm que existir provas experimentais de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa (Deliberação nº 105/CA/2007).

Os consumos de medicamentos órfãos em meio hospitalar referem-se à cedência dos mesmos no internamento e no ambulatório durante o ano de 2007. A avaliação destes consumos foi efectuada a partir dos valores económicos acumulados dos respectivos medicamentos, assim como, do volume acumulado da quantidade consumida. O valor económico acumulado corresponde ao valor total do respectivo custo (preço de venda autorizado, com 5% de IVA) no ano 2007, sendo a unidade monetária o euro. Para os valores referentes à quantidade consumida, recorreu-se ao volume em número de unidades, expresso no CHNM (comprimidos, cápsulas, saquetas, frascos e ampolas).

Com base na localização física do hospital (independentemente das áreas de proveniência dos utentes do mesmo), foi feita a atribuição geográfica do distrito, por consumo de cada um dos medicamentos órfãos.

^N Anatomical Therapeutic Chemical – Sistema de classificação de medicamentos que divide os medicamentos por diferentes grupos conforme o local de actuação, o efeito terapêutico e a estrutura química. Este sistema é controlado pela Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (OMS). A finalidade deste sistema de classificação é servir como unidade de medida para pesquisa da utilização do medicamento. O objectivo é comparar a nível estatístico o consumo de medicamentos a nível internacional.

Avaliaram-se os consumos em valor acumulado por grupos farmacoterapêuticos, sendo estes definidos segundo os critérios de classificação ATC. Tendo por base os consumos por grupos farmacoterapêuticos, determinaram-se os consumos por doenças órfãs através do consumo dos medicamentos envolvidos no seu tratamento, e por conseguinte com as indicações referidas no RCM.

Na verificação do cumprimento do estatuto de órfão, por parte de cada um dos medicamentos envolvidos, determinou-se o número de tratamentos efectuados em 2007. Recorrendo-se para isso ao volume acumulado para cada medicamento. Para determinar a quantidade consumida por dia recorreu-se à DDD, e na falta da mesma utilizou-se à DDR do RCM.

Por último compararam-se os consumos dos medicamentos órfãos, face ao consumo total de medicamentos em meio hospitalar.

Metodologia estatística

Toda a informação recolhida foi introduzida numa base de dados, construída para o efeito, em *software* Excel, sendo posteriormente submetida a tratamento estatístico (estatística descritiva).

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

4.1. Descrição da Amostra

A informação apresentada corresponde a 68 hospitais do SNS, recolhida entre Janeiro e Dezembro de 2007, os quais representam cerca de 87% das despesas com medicamentos em meio hospitalar [34].

Os dados apresentados correspondem aos hospitais que enviaram consumos ao INFARMED durante este período. Sendo admitidos apenas os hospitais que enviaram, neste último mês, a informação dentro do prazo estipulado. Por este motivo, determinados hospitais que constaram de dados de meses anteriores, não constam no relatório anual.

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

4.2. Identificação de Medicamentos Órfãos Envolvidos no Tratamento das Diversas Patologias

A Tabela 5 identifica os medicamentos iniciais da amostra. Destes apenas satisfazem o critério de inclusão do estudo. As formas farmacêuticas mais representativas são as ampolas. O país titular de AIM mais representativo destes medicamentos é o Reino Unido. Há um caso particular, o fosfato 3,4 diaminopiridina, que apenas tem uma Autorização Temporária de utilização (ATU) no país de origem.

Tabela 5 – Identificação dos medicamentos órfãos

Substância Activa	Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classificação	Forma Farmacêutica	Nome Comercial	País Titular de AIM	Laboratório Titular de AIM
Acetato de Zinco	A16AX05	Cápsulas	Wilzin®	França	Orphan Europe, S.A.R.L.
Agalsidase alfa	A16AB03	Solução para perfusão IV (Frasco)	Replagal®	Suécia	Shire Human Genetic Therapies AB
Agalsidase beta	A16AB04	Solução para perfusão IV (Frasco)	Fabrazyme®	Países Baixos	Genzyme Europe, B.V.
Alglucosidase alfa	A16AB07	Pó para solução de perfusão IV (Ampolas)	Myozyme®	Países Baixos	Genzyme Europe, B.V.
Anagrelide	L01XX35	Cápsulas	Xagrid®	Reino Unido	Shire Pharmaceuticals Contracts Lt.
Azacitidina	L01BC07	Pó para solução de perfusão SC (Ampolas)	Vidaza®	Reino Unido	Celgene Europe Lt.
Betaina	A16AA06	Pó oral (Frasco)	Cystadane®	França	Orphan Europe, S.A.R.L.
Bosentano	C02KX01	Comprimido	Tracleer®	Reino Unido	Actelion Registration, Lt.
Bussulfano	L01AB01	Solução perfusão IV (Ampola); comprimido	Busilvex®Inj Myleran ®-Oral	França	Pierre Fabre Médicament-INJ; Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda-Oral
Dasatinib	L01XE06	Comprimidos	Sprycel®	Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Fosfato 3,4 - Diaminopiridina	EU/3/02/124 (**) (sem AIM)	Comprimidos	Nelsyn® (*)	França	Eusa Pharma SAS
Estiripentol	N03AX17	Cápsulas e pó para suspensão oral (Saquetas)	Diacomit®	França	Biocodex
Galsulfase	A16AB08	Solução para perfusão IV (Ampolas)	Naglazyme®	Reino Unido	BioMarin Europe Limited
Gemtuzumab ozogamicina	L01XC05	Concentrado para solução de perfusão IV (Ampolas)	Mylotarg®	EUA	Wyeth Pharmaceuticals Inc.

(*) Não tem AIM em nenhum país da União Europeia, apenas Autorização Temporária de Utilização [41]. Neste caso específico deve ser pedida uma AUE para poder ser utilizado em Portugal; (**) Número atribuído pela EMEA após a designação de medicamento órfão.

Tabela 5 – Identificação dos medicamentos órfãos (continuação).

Substância Activa	Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classificação	Forma Farmacêutica	Nome Comercial	País Titular de AIM	Laboratório Titular de AIM
Ibuprofeno Inj.	C01EB16	Solução para perfusão IV (Ampolas)	Pedea®	França	Orphan Europe
Idursulfase	A16AB09	Solução para perfusão IV (Frasco)	Elaprase®	Suécia	Shire Human Genetic Therapies AB
Iloprost	B01AC11	Solução para inalação (Ampolas)	Ventavis®	Alemanha	Bayer Schering Pharma A.G.
Imatinib	L01XE01	Cápsulas e comprimidos	Glivec®	Reino Unido	Novartis Europharm, Lt.
Laronidase	A16AB05	Concentrado para solução de perfusão IV (Frasco)	Aldurazyme®	Países Baixos	Genzyme Europe, B.V.
Lenalidomida	L04AX04	Cápsulas	Revlimid®	Reino Unido	Celgene Europe Lt.
Miglustato	A16AX06	Cápsulas	Zavesca®	Reino Unido	Actelion Registration, Lt.
Mitotano	L01XX23	Comprimidos	Lysodren®	França	Laboratoire HRA Pharma
Nitisona	A16AX04	Cápsulas	Orfadin®	Suécia	Swedish Orphan International AB
Pegvisomant	H01AX01	Pó para solução injectável SC (Frasco)	Somavert ®	Reino Unido	Pfizer, Lt.
Sildenafil	G04BE03	Comprimidos	Viagra ®	Reino Unido	Pfizer, Lt.
Sorafenib	L01XE05	Comprimidos	Nexavar®	Alemanha	Bayer Schering Pharma A.G.
Sunitinib	L01XE04	Cápsulas	Sutent ®	Reino Unido	Pfizer, Lt.
Talidomida	L04AX02	Cápsulas	Thalidomide Pharmion®	Reino Unido	Pharmion Lt.
Trióxido de Arsénio	L01XX27	Solução para perfusão IV (Ampolas)	Trisenox ®	França	Cephalon Europe

Identificaram-se as respectivas doenças órfãs para cada um dos 29 medicamentos do estudo, através dos respectivos RCMs. Podem, no entanto, ter existido outras para as quais ainda não houvesse tratamento ou mesmo identificação da doença.

Em Portugal, as doenças para as quais há mais alternativas terapêuticas e consecutivamente com maior prevalência são: Leucemia Mielóide Crónica e Aguda, Mieloma Múltiplo e Hipertensão Arterial Pulmonar, como se pode ver na tabela 6.

Tabela 6 – Medicamentos órfãos e indicações terapêuticas para as respectivas patologias raras.

Substância Activa	Indicação Terapêutica Órfã
Acetato de Zinco	Doença de Wilson.
Agalsidase alfa	Doença de Fabry (insuficiência de α -galactosidase alfa).
Agalsidase beta	Doença de Fabry (insuficiência de α -galactosidase beta).
Alglucosidase alfa	Doença de Pompe (deficiência de α -glucosidase ácida).
Anagrelide	Trombocitémia Essencial.

Tabela 6 – Medicamentos órfãos e indicações terapêuticas para as respectivas patologias raras (continuação).

Substância Activa	Indicação Terapêutica Órfã
Azacitidina	Tratamentos de Síndromes Mielodisplásicas, Leucemia Mielomonocítica Crónica e Leucemia Mielóide Aguda.
Betaína	Tratamento adjuvante da Homocistinúria.
Bosentano	Hipertensão Arterial Pulmonar.
Bussulfano	Tratamento condicionante (de preparação) de adultos e crianças antes de um transplante de células progenitoras hematopoiéticas convencionais.
Dasatinib	Tratamento de doentes adultos com Leucemia Mielóide Crónica; Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) positiva para o Cromossoma Filadélfia (Ph+).
Fosfato 3,4 - Diaminopiridina	Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton
Estiripentol	Tratamento adjuvante de Convulsões Refractárias Tónico-Clónicas generalizadas, em doentes com Epilepsia Mioclónica Grave da Infância.
Galsulfase	Síndrome de Maroteaux-Lamy (Mucopolissacaridose tipo VI).
Gemtuzumab ozogamicina	Tratamento da Leucemia Mielóide Aguda.
Ibuprofeno	No tratamento da persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa em recém-nascidos pré-termo com idade gestacional inferior a 34 semanas.

Tabela 6 – Medicamentos órfãos e indicações terapêuticas para as respectivas patologias raras (continuação).

Substância Activa	Indicação Terapêutica Órfã
Idursulfase	Síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II).
Iloprost	Hipertensão Pulmonar Primária.
Imatinib	Leucemia Mielóide Crónica; Tumor Maligno do Estroma Gastrointestinal; Síndrome Mielodisplásica/Doenças Mieloproliferativas; Síndrome Hipereosinofílica Avançada e/ou Leucemia Eosinofílica Crónica; Leucemia Linfoblástica Aguda; Dermatofibrossarcoma Protuberans.
Laronidase	Mucopolissacaridose I.
Lenalidomida	Mieloma Múltiplo em doentes que já tinham efectuado outra terapêutica
Miglustato	Doença de Niemann-Pick, tipo C.
Mitotano	Carcinoma Adrenocortical.
Nitisona	Tirosinemia Hereditária do tipo 1; Alcaptonúria.
Pegvisomant	Acromegália.

Tabela 6 - Medicamentos órfãos e indicações terapêuticas para as respectivas patologias raras (continuação).

Substância Activa	Indicações Terapêutica Órfãs
Sildenafil	Hipertensão Arterial Pulmonar.
Sorafenib	Carcinoma Hepatocelular; Carcinoma de Células Renais Avançado.
Sunitinib	Tumor Maligno de Estroma Gastrointestinal (GIST); Carcinoma de Células Renais Metastático.
Talidomida	Mieloma Múltiplo; Eritema Nodoso Lepromatoso; Tratamento da reacção do enxerto contra o hospedeiro (Graft versus Host Disease).
Trióxido de arsénio	Leucemia Promielocítica Aguda; Mieloma Múltiplo e Síndromes Mielodisplásicas.

4.3. Identificação de Medicamentos Órfãos que têm AIM e que Necessitam de AUE em Portugal

Dos 29 medicamentos órfãos identificados, 25 são medicamentos com autorização de introdução no mercado português, que não necessitam actualmente de AUE (Tabela 7).

Tabela 7 – Medicamentos órfãos com AIM.

Substâncias Activas com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal	
Acetato de Zinco	Idursulfase
Agalsidase alfa	Iloprost
Agalsidase beta	Imatinib
Alglucosidase alfa	Laronidase
Anagrelide	Miglustato
Betaína	Mitotano
Bosentano	Nitisona
Bussulfano	Pegvisomant
Dasatinib	Sildenafil
Estiripentol	Sorafenib
Galsulfase	Sunitinib
Gemtuzumab ozogamicina	Trióxido de arsénio
Ibuprofeno	

A azacitidina, a lenalidomida e a talidomida são medicamentos que apesar de serem de benefício clínico bem conhecido, necessitam de AUE, porque ainda não têm avaliação económica pelo INFARMED, apesar de terem AIM por processo centralizada da EMEA.

O fosfato 3,4 diaminopiridina é um medicamento que não tem AIM em nenhum dos países da União Europeia, apenas tem Autorização Temporária de Utilização (ATU). Por se tratar de um medicamento com provas preliminares de benefício clínico, a autorização de comercialização só é concedida mediante provas experimentais preliminares de eficácia e segurança, que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa (actualmente este medicamento encontra-se em ensaio clínico de fase 3 concluído) (Tabela 8).

Tabela 8 - Medicamentos órfãos que necessitam de AUE.

Substâncias Activas com necessidade de Autorização de Utilização Especial
--

Azacitidina

Fosfato 3,4 diaminopiridina

Lenalidomida

Talidomida

4.4. Identificação de Medicamentos Órfãos que Incluem outras Patologias para Além das que Justificaram o seu Estatuto de Órfão

Os medicamentos órfãos quando sujeitos à introdução no mercado, apenas devem abranger as indicações terapêuticas que justificam o seu estatuto. Quando isso não acontece, pode haver um outro pedido distinto de AIM, relativo às indicações não abrangidas pelo regulamento de medicamentos órfãos [10].

Dos medicamentos órfãos incluídos neste estudo, apenas o sildenafil e o fosfato 3,4 diaminopiridina é que apresentam indicação de utilização em outras patologias para além das órfãs (Tabela 9).

O sildenafil é um medicamento que pertence ao grupo dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5. Segundo a classificação ATC, 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. A primeira AIM para o Viagra® de 14 de Setembro de 1998, com o nº AIM EU/1/98/007/002/004, autoriza a sua utilização no tratamento da disfunção erétil. A segunda, aprovada como medicamento órfão, com a designação de Revatio®, de 28 de Outubro de 2005 e, com o nº de AIM EU/1/05/318/001. Pressupõe-se a utilização “off-label” do Viagra® para o tratamento da hipertensão pulmonar da classe funcional II e III [37].

O fosfato 3,4 diaminopiridina é um medicamento sem AIM, mas designado pela EMEA medicamento órfão, com o nº EU/3/02/124, de 18 de Dezembro de 2002, para o tratamento do Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton [21] [41]. Este medicamento é utilizado “off-label”^O na Esclerose Múltipla.

Tabela 9 – Medicamentos órfãos que incluem outras patologias para além das órfãs.

Substância Activa	Indicações Terapêuticas Órfãs	Outras Indicações para além das Órfãs
Fosfato 3,4 - Diaminopiridina	Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton	Esclerose Múltipla
Sildenafil	Hipertensão Arterial Pulmonar	Tratamento de homens com disfunção erétil, definida como a incapacidade para obter ou manter uma erecção do pénis suficiente para um desempenho sexual satisfatório

^O “Off-label” – Prática de prescrição de fármacos para indicações fora do âmbito da sua aprovação.

4.5. Identificação da Disponibilidade dos Regimes Terapêuticos Instituídos dos Medicamentos Órfãos

Todos os regimes terapêuticos instituídos com estes medicamentos estão sujeitos a receita médica (MSRM) restrita, como referido na alínea a) do Artigo 118º do Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei nº176/2006).

Nos medicamentos órfãos com autorização de introdução no mercado, a disponibilidade terapêutica tende a ser fácil, o mesmo não acontece com os de autorização de utilização especial. Estes últimos, necessitam de ser adquiridos num país onde tenham sido alvo de AIM, ou caso exista AIM em Portugal por processo centralizado, necessitam de avaliação económica. Assim, a disponibilidade está dependente da autorização de pedido de AUE ao INFARMED, e só depois se desenvolve o processo de aquisição e da cedência dos medicamentos em causa.

Nos medicamentos que não têm AIM em Portugal ou que ainda não foram submetidos a uma avaliação económica pelo INFARMED, o valor do custo geralmente é mais elevado. Isto prende-se com razões inerentes ao processo da aquisição directa ao fornecedor, o que implica uma autorização do Director Clínico, e um parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica de cada hospital ou instituição, assim como, da aprovação do INFARMED neste processo. Tornando-se um processo complexo e moroso. Esta autorização concedida pelo INFARMED é pois obrigatória para poderem ser cedidos e utilizados por cada doente, na indicação e duração de tratamento aprovados. Por estas razões, a disponibilidades dos medicamentos que não têm AIM ou não têm avaliação económica, é menor.

Neste estudo, os medicamentos sujeitos ao processo de AUE, e por conseguinte com menos disponibilidade são: azacitidina, fosfato 3,4 diaminopiridina, lenalidomida e a talidomida.

4.6. Consumo dos Medicamentos Órfãos

A atribuição geográfica do distrito onde foi feita o consumo de cada um dos medicamentos órfãos, efectuou-se com base na localização física do hospital O consumo refere-se ao volume

e ao valor acumulado entre Janeiro e Dezembro de 2007. Neste ano, o valor acumulado mais elevado verificou-se para o imatinib (16.100.503,00 €), seguido do bosentano (3.812.703,00 €). O maior volume acumulado foi, também com o imatinib (338.410 comprimidos/cápsulas), seguido da talidomida (224.881 comprimidos). Os distritos com maior consumo destes medicamentos foram o de Lisboa, Porto e Coimbra. Évora foi o distrito, onde se verificou, maior consumo de Betaína (ver Tabela 10).

Tabela 10 – Consumo de medicamentos órfãos por distritos em 2007.

Substância Activa	Distrito	Volume Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (CHNM) *	Valor Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (euros)
Acetato de zinco	Braga	3.410	5.310,00 €
	Lisboa	10.561	14.289,00 €
	Viseu	1.289	1.956,00 €
Agalsidase alfa	Braga	5	8.911,00 €
	Porto	10	17.822,00 €
Agalsidase beta	Lisboa	214	802.249,00 €
	Porto	456	1.709.665,00 €
	Viseu	52	195.091,00 €
Alglucosidase alfa	Braga	173	95.366,00 €
	Coimbra	1.214	653.402,00 €
	Lisboa	20	11.025,00 €
	Porto	243	133.954,00 €
Anagrelide	Castelo Branco	11.607	70.946,00 €
	Coimbra	3.769	23.078,00 €
	Évora	2.000	12.274,00 €
	Guarda	830	5.109,00 €
	Leiria	1.530	9.367,00 €
	Lisboa	25.281	153.626,00 €
	Porto	7.800	47.698,00 €
	Setúbal	5.860	37.667,00 €
	Viseu	1.716	10.489,00 €
Azacitidina	Coimbra	251	100.413,00 €
	Évora	34	13.602,00 €
	Lisboa	867	346.843,00 €
	Porto	117	46.806,00 €
	Setúbal	443	177.222,00 €
	Vila Real	7	2.800,00 €

(*) CHNM – Unidades do Código Hospitalar Nacional de Medicamentos (comprimidos, cápsulas, saquetas, frascos e ampolas).

Tabela 10 – Consumo de medicamentos órfãos por distritos em 2007 (continuação).

Substância Activa	Distrito	Volume Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (CHNM) *	Valor Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (euros)
Betaína	Évora	11	4.600,00 €
Bosentano	Braga	315	15.66,00 €
	Coimbra	24.559	1.193.389,00 €
	Évora	672	33.417,00 €
	Leiria	855	42.444,00 €
	Lisboa	24.013	1.189.434,00 €
	Portalegre	672	33.415,00 €
	Porto	10.471	518.148,00 €
	Santarém	2.730	134.641,00 €
	Setúbal	12.960	642.356,00 €
	Viseu	197	9.796,00 €
Bussulfano	Coimbra	13	3.921,00 €
	Lisboa	450	132.041,00 €
	Porto	548	165.779,00 €
Dasatinib	Braga	392	26.589,00 €
	Coimbra	1.308	87.769,00 €
	Lisboa	5.106	284.174,00 €
	Porto	3.411	231.361,00 €
	Setúbal	504	34.185,00 €
	Viseu	112	5.064,00 €
Estiripentol	Lisboa	3.940	5.266,00 €
	Porto	60	40,00 €
Fosfato 3,4 - diaminopiridina	Lisboa	121	635,00 €
Galsulfase	Portalegre	312	464.880,00 €
	Porto	1.716	2.670.527,00 €
Gemtuzumab ozogamicina	Coimbra	5	9.353,00 €
	Lisboa	18	35.636,00 €
	Porto	3	5.969,00 €
Ibuprofeno	Porto	173	17.787,00 €
Idursulfase	Porto	170	522.113,00 €
Ioprost	Braga	900	23.625,00 €
	Coimbra	26.500	519.695,00 €
	Évora	900	23.625,00 €
	Lisboa	4.106	107.782,00 €
	Portalegre	1.878	45.108,00 €
	Porto	2.736	71.820,00 €
	Santarém	1.956	46.935,00 €
	Setúbal	3.764	98.805,00 €

(*) CHNM – Unidades do Código Hospitalar Nacional de Medicamentos (comprimidos, cápsulas, saquetas, frascos e ampolas)

Tabela 10 – Consumo de medicamentos órfãos por distritos em 2007 (continuação).

Substância Activa	Distrito	Volume Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (CHNM) *	Valor Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (euros)
Imatinib	Aveiro	1.624	126.153,00 €
	Beja	780	60.750,00 €
	Braga	10.898	457.064,00 €
	Bragança	2.180	65.210,00 €
	Castelo Branco	3.109	207.167,00 €
	Coimbra	65.357	2.462.616,00 €
	Évora	9.780	197.388,00 €
	Leiria	2.332	177.103,00 €
	Lisboa	135.252	6.101.714,00 €
	Portalegre	2.117	42.431,00 €
	Porto	75.445	4.488.695,00 €
	Santarém	3.817	255.887,00 €
	Setúbal	12.252	701.584,00 €
	Viana do Castelo	4.170	141.028,00 €
	Vila Real	5.306	393.494,00 €
Viseu	3.991	222.219,00 €	
Laronidase	Braga	624	393.120,00 €
	Coimbra	939	591.570,00 €
	Lisboa	14	8.820,00 €
Lenalidomida	Coimbra	63	17.284,00 €
	Évora	42	10.603,00 €
	Lisboa	1.365	353.925,00 €
Miglustato	Lisboa	1.029	80.804,00 €
	Porto	2.100	164.907,00 €
Mitotano	Braga	500	3.000,00 €
	Coimbra	2.345	14.354,00 €
	Évora	1.600	9.088,00 €
	Lisboa	6.498	47.078,00 €
	Porto	1.200	6.898,00 €
	Setúbal	3.692	21.959,00 €
Nitisona	Lisboa	3.350	91.543,00 €
	Porto	3.312	125.578,00 €
Pegvisomant	Coimbra	574	46.780,00 €
	Lisboa	2.464	210.600,00 €
	Porto	1.800	151.988,00 €
	Setúbal	180	12.568,00 €

(*) CHNM – Unidades do Código Hospitalar Nacional de Medicamentos (comprimidos, cápsulas, saquetas, frascos e ampolas).

Tabela 10 – Consumo de medicamentos órfãos por distritos em 2007 (continuação).

Substância Activa	Distrito	Volume Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (CHNM) *	Valor Acumulado Janeiro-Dezembro 2007 (euros)
Sildenafil	Castelo Branco	1.260	7.415,00 €
	Coimbra	9.698	57.075,00 €
	Leiria	360	2.119,00 €
	Lisboa	18.843	108.436,00 €
	Porto	54	318,00 €
	Santarém	990	5.699,00 €
	Setúbal	3.330	19.597,00 €
Sorafenib	Lisboa	224	7.514,00 €
	Porto	784	22.541,00 €
Sunitinib	Aveiro	28	4.997,00 €
	Braga	270	48.195,00 €
	Castelo Branco	197	35.165,00 €
	Coimbra	1.310	233.709,00 €
	Évora	196	34.986,00 €
	Lisboa	3.060	493.553,00 €
	Porto	7.638	1.210.145,00 €
	Santarém	300	26.775,00 €
	Setúbal	2.687	270.160,00 €
Talidomida	Braga	5.788	70.498,00 €
	Bragança	112	1.364,00 €
	Castelo Branco	511	6.224,00 €
	Coimbra	22.614	275.438,00 €
	Évora	2.059	25.079,00 €
	Guarda	2.072	25.237,00 €
	Leiria	1.764	21.486,00 €
	Lisboa	105.756	1.212.042,00 €
	Porto	46.316	557.702,00 €
	Santarém	4.032	49.110,00 €
	Setúbal	17.916	218.471,00 €
	Viana do Castelo	2.215	26.979,00 €
	Vila Real	6.542	79.682,00 €
	Viseu	7.184	87.501,00 €
Trióxido de Arsénio	Lisboa	185	71.780,00 €
	Porto	405	164.415,00 €
Total		867.116	38.109.145,00 €

(*) CHNM – Unidades do Código Hospitalar Nacional de Medicamentos (comprimidos, cápsulas, saquetas, frascos e ampolas).

Para uma melhor percepção do consumo do valor acumulado destes medicamentos, fez-se a avaliação dos mesmos por grupos farmacoterapêuticos, tendo-se em conta as indicações de cada RCM. O grupo mais representativo é o oncológico, que representa 60% do consumo total de medicamentos órfãos. Ficando a seguir o grupo metabólico/endócrino com um consumo de 24%, como se demonstra na figura 3.

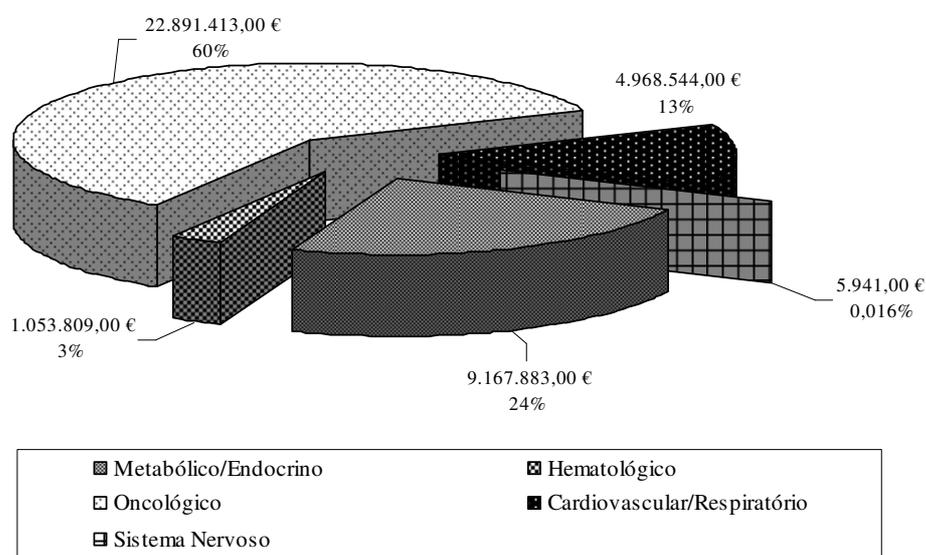


Figura 3 – Consumo em valor acumulado de medicamentos órfãos por grupos farmacoterapêuticos órfãos.

Da análise de consumos de valor acumulado, no grupo Cardiovascular/Respiratório, verificou-se que as doenças órfãs que geraram maior custo foram 3: O tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP), juntamente com a redução das Úlceras Digitais em doentes com Esclerose Sistémica e por último o tratamento da doença Contínua da Úlcera Digital (Figura 4).

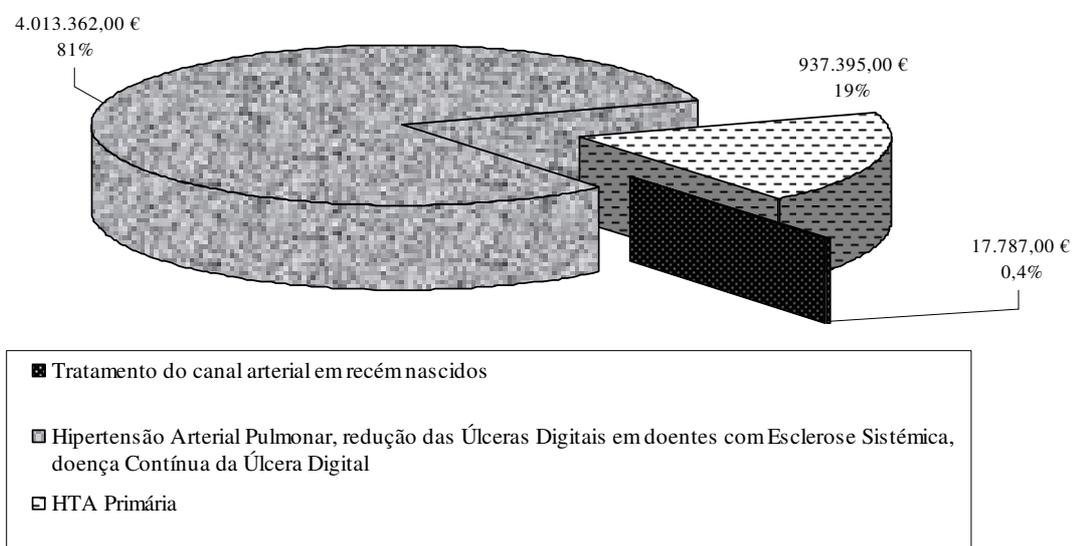


Figura 4 – Consumo em valor acumulado do grupo Cardiovascular/Respiratório por doenças órfãs.

No grupo farmacoterapêutico Metabólico/Endócrino, o valor acumulado mais alto, deveu-se ao tratamento das doenças hereditárias e Mucopolissacaridose tipo I, II e IV.

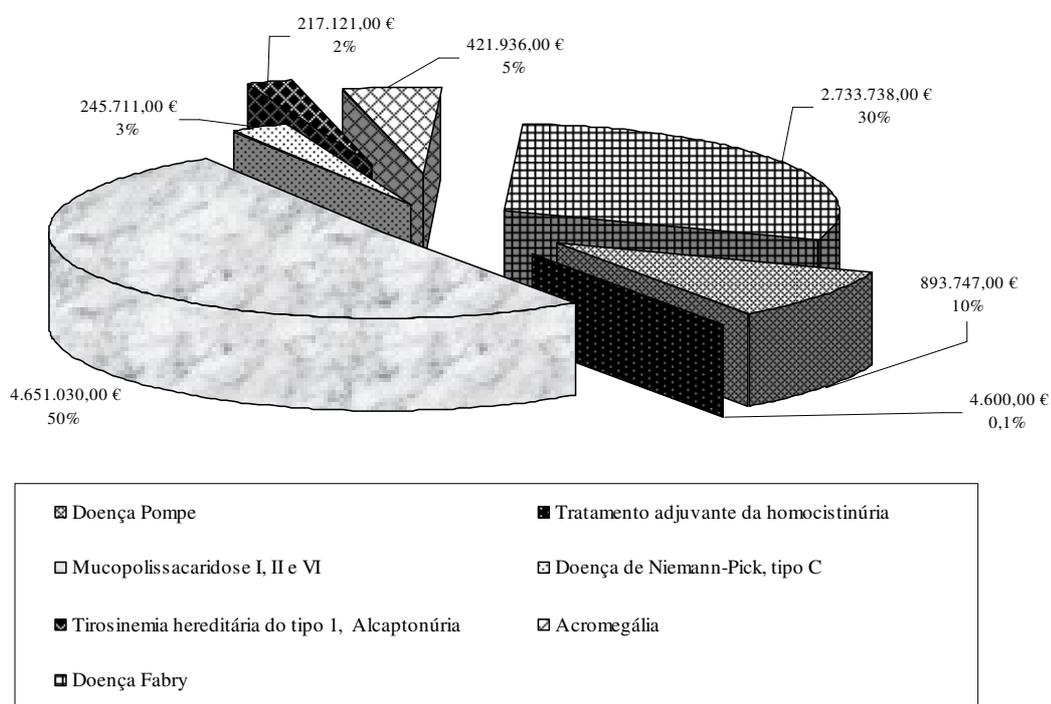


Figura 5 – Consumo em valor acumulado do grupo Metabólico/Endócrino por doenças órfãs.

A doença órfã que envolveu custos acumulados elevados, mais altos no grupo do Sistema Nervoso, foi a que envolveu o uso de medicamentos para o tratamento adjuvante de Convulsões Refractária Tónico-Clónicas generalizada, em doentes com Epilepsia Mioclónica grave da infância.

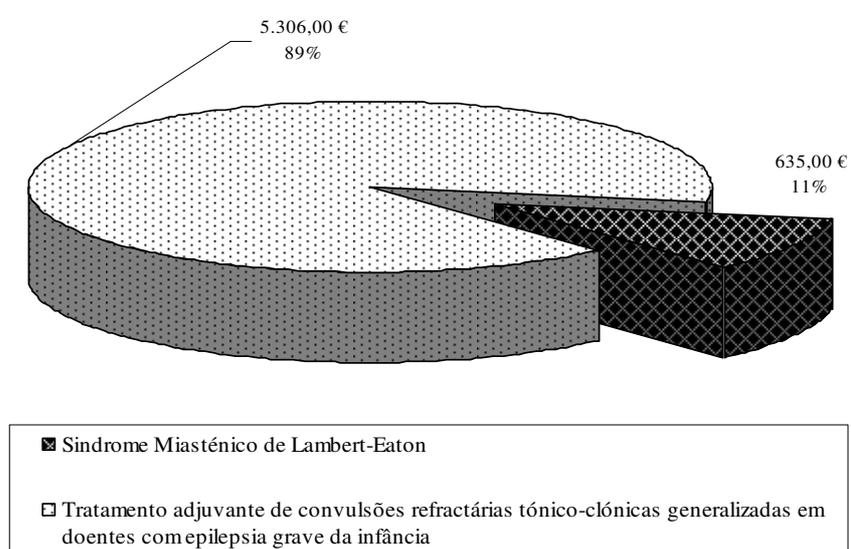


Figura 6 – Consumo em valor acumulado do grupo Sistema Nervoso por doenças órfãs.

No grupo Hematológico verificou-se que o tratamento de três doenças raras originaram custos acumulados, parecidos. Encontrando-se em 1º lugar, com 36 % dos custos nesta área, com o Mieloma Múltiplo (Figura 7).

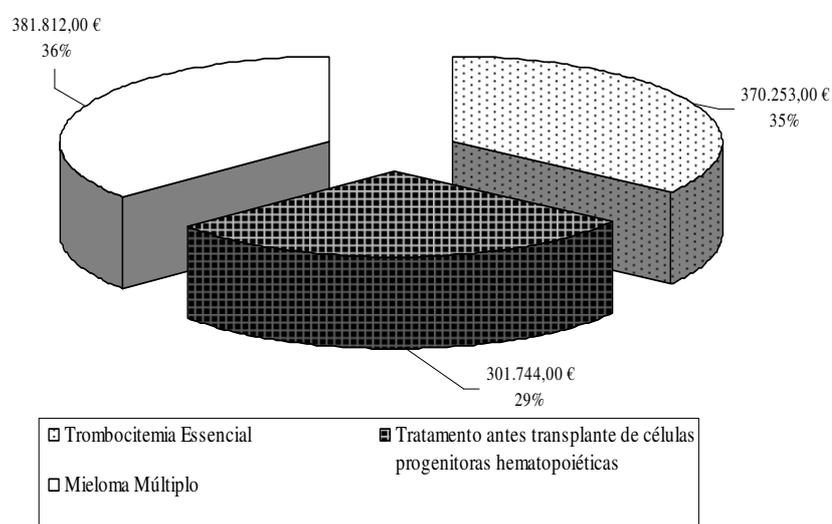


Figura 7 – Consumo em valor acumulado do grupo Hematológico por doenças órfãs.

Na área Oncológica foi onde se verificou maior número de doenças órfãs. As que envolveram maiores custos acumulados em 2007 foram: Leucemia Mielóide Crónica (LMC), Síndromes Mielodisplásticas, Síndrome Hipereosinofílica Avançada e/ou Leucemia Eosinófila Crónica (LEC), Dermatofibrossarcoma Protuberans, Tumor Maligno de Estroma Gastrointestinal (GIST), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA).

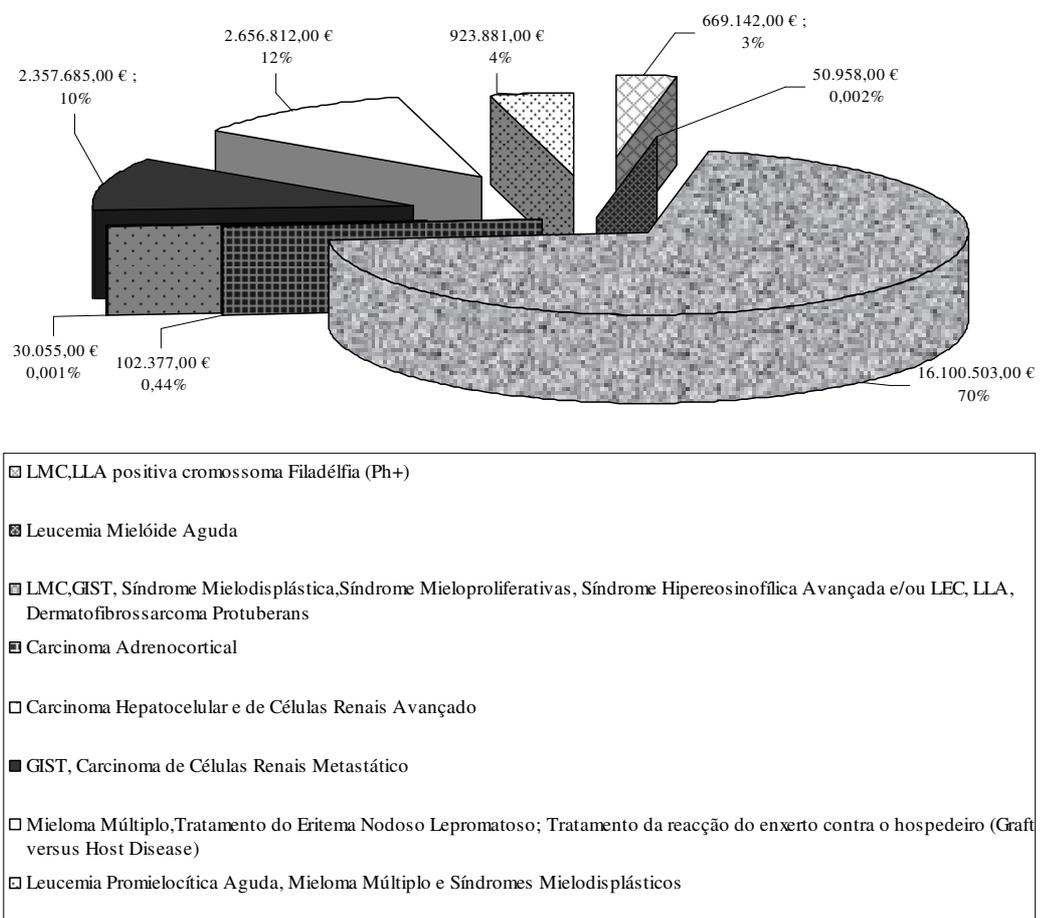


Figura 8 – Consumo em valor acumulado do grupo Oncológico por doenças órfãs.

O impacto farmacoeconómico com o consumo global de medicamentos, durante o ano de 2007, foi de 763.128.049,00 €. Este valor acumulado refere-se ao consumo de medicamentos gerado pelas áreas de consultas externas (inclui os medicamentos dispensados no ambulatório dos Serviços Farmacêuticos), Hospital de Dia, Internamento, Unidades de Meios Complementares e Diagnóstico (inclui as unidades técnicas e bloco operatório), Urgência, Cirurgia de Ambulatório, Serviço Domiciliário e Outros (ver Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição do consumo hospitalar por área de prestação de cuidados.

Área de Prestação de Cuidados Janeiro-Dezembro 2007	Volume Acumulado (CHNM) (**)	Valor Acumulado (euros)
Consultas Externas (*)	64.440.451	298.959.463,00 €
Hospital de Dia	18.627.777	211.567.879,00 €
Internamento	87.275.397	174.889.113,00 €
Unidades de Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica	9.076.399	44.022.001,00 €
Urgência	11.945.310	17.366.511,00 €
Cirurgia de Ambulatório	610.858	777.963,00 €
Serviço Domiciliário	140.613	352.261,00 €
Outros	8.312.506	15.192.859,00 €
Total	200.429.311	1.763.128.049,00 €

Adaptado da referência [34]

(*) Consulta Externas – Inclui os medicamentos dispensados no ambulatório dos serviços farmacêuticos.

(**) CHNM – Unidades do Código Hospitalar Nacional de Medicamentos.

Dentro deste consumo total de medicamentos, os órfãos são responsáveis por 38.109.145,00 €, o que significa que os medicamentos órfãos representam 5% da despesa total com medicamentos a nível hospitalar [34], como é representado no Figura 9.

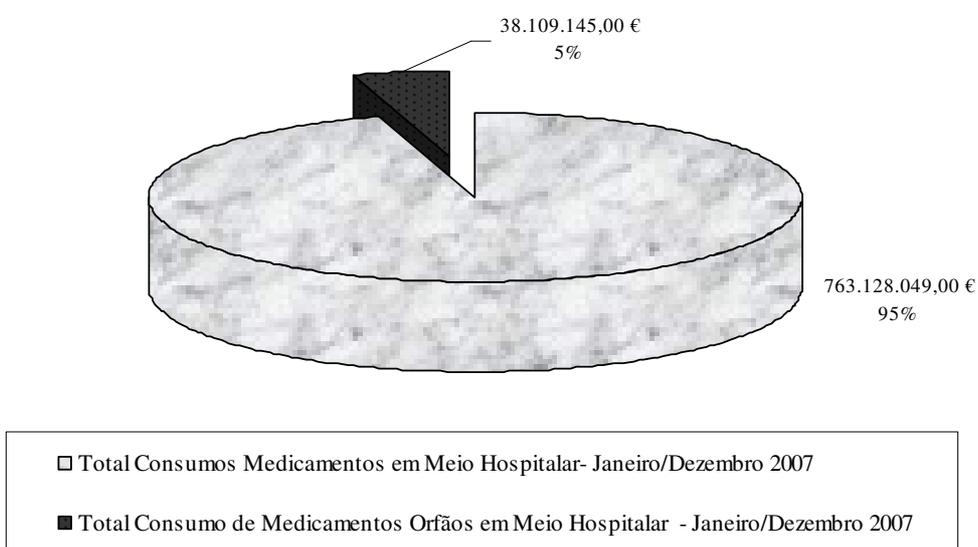


Figura 9 – Representatividade da despesa com medicamentos órfãos face à despesa total com medicamentos em 2007 em meio hospitalar.

4.7. Custos Farmacoeconómicos Directos Envolvidos no Consumo dos Medicamentos Órfãos

Os custos directos do tratamento de doenças órfãs têm haver não só com os cuidados associados aos tratamentos, incluindo os medicamentos, como também com os custos das suas consequências (consultas, internamento, exames complementares de diagnóstico e terapêutica e outros). A farmacoeconomia fornece meios e a metodologia, para se poder uma efectuar uma avaliação económica dos medicamentos.

Estes custos estão directamente relacionados com as doses comercializadas, para cada forma farmacêutica existente de um medicamento, e conseqüentemente com a dose recomendada para cada doença, referida no resumo das características do medicamento (RCM). Há medicamentos que apresentam mais que uma forma farmacêutica, como é o caso, do estiripentol, imatinib e bussulfano. Enquanto outros têm mais do que uma dosagem, como é o caso do acetato de zinco, bosentano, iloprost, imatinib, lenalidomida, nitisona, pegvisomant e sildenafil. A dose recomendada para cada medicamento prende-se com factores como a idade, o peso, a situação clínica do doente (ver Tabela 12).

Tabela 12 – Apresentações de doses e formas farmacêuticas comercializadas com as respectivas DDRs.

Substância Activa	Forma Farmacêutica	Indicação para o medicamento órfão utilizado em criança/adulto	Dosagens Comercializadas	Dose Diária recomendada (DDR)
Acetato de Zinco	Cápsulas	Doença de Wilson	25 mg, 50 mg	Adultos: 50 mg 3 id até 5 id (*) 12 meses aos 6 anos: 25 mg 2 id (*). 6 aos 16 anos < 57 kg: 25 mg 3 id.(*) A partir dos 16 anos ou peso > 57 kg: 50 mg 3 id (*).
Agalsidase alfa	Concentrado para solução para perfusão IV (*) (Frasco)	Doença de Fabry. ≥ 7 anos e < 65 anos	1 mg/ml	0,2 mg/kg de peso corporal em semanas alternadas.
Agalsidase beta	Pó para solução de perfusão IV (*) (Frasco)	Doença de Fabry. ≥ 8 anos e < 65 anos	5 mg/ml	1 mg/kg de peso corporal, 2vezes por semana
Alglucosidase alfa	Pó para solução de perfusão IV(*) (Ampolas)	Doença de Pompe Inicia-se no 1º ano vida (pelos 2 meses) e têm uma esperança vida muito curta (9 meses). A forma tardia pode aparecer no início da infância até adulto.	50 mg	20 mg/kg de peso corporal administrado 1 vez de 2 em 2 semanas.

(*) **id** – Uma vez por dia; **2 id** – Duas vezes por dia; **3 id** – Três vezes por dia; **IV** – Intravenosa.

Tabela 12 – Apresentações de doses e formas farmacêuticas comercializadas com as respectivas DDRs (continuação).

Substância Activa	Forma Farmacêutica	Indicação para o medicamento órfão utilizado em criança/adulto	Dosagens Comercializadas	Dose Diária recomendada (DDR)
Anagrelide	Cápsulas	Trombocitopenia essencial. Nos adultos e em crianças deve ser administrado com cuidado porque os estudos são limitados.	0,5 mg	0,5 mg 2 id (*) =1 mg id (*).
Azacitidina	Pó para solução para perfusão SC (*) (Ampolas)	Tratamentos de Síndromes Mielodisplásticas Doentes adultos que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.	25 mg/ml	1º Ciclo: 75 mg/ m ² área superfície corporal, durante 7 dias com descanso 21 dias. Tratamento no mínimo 7 ciclos.
Betaína	Pó oral (Frasco)	Tratamento Adjuvante da Homocistinúria Doença hereditária: crianças e adultos.	1000 mg	Adultos e crianças com mais de 10 anos e 3 g 2 id. (*) < 10 anos 100 mg/kg/dia administrado em 2 doses diárias.
Bosentano	Comprimidos	HAP (*), Redução Novas Úlceras Digitais em doentes com Esclerose Sistémica e da Doença Contínua da Úlcera Digital ≥ 12 anos e adultos (HAP)* e ≥ 18 anos na esclerose sistémica com úlceras digitais.	62,5 mg./125 mg/ 32mg	Tratamento da HAP Dose inicial 62,5 2 id (*) (4 semanas) Dose manutenção é de 125 mg 2id (*) Crianças ≤ 2 mg/kg Tratamento das Úlceras Digitais Dose inicial 62,5 mg 2 id (4semanas) Dose manutenção 125 mg 2 id.
Bussulfano	Concentrado para solução de perfusão IV(*) (Ampola) e comprimidos	Tratamento condicionante (de preparação) antes de transplante de células progenitoras hematopoiéticas convencionais Adultos até 65 anos e crianças	Ampolas 60 mg/10ml ml e Comp de 2 mg	<u>Ampolas</u> : 0,8 mg/kg de peso corporal 6 em 6 horas, durante 4 dias. Depois 140 mg/ m ² depois da 1ª dose. <u>A dose dos comprimidos</u> deve ser ajustada a cada doente de acordo com controlo clínico e hematológico.

(*) **id** – Uma vez por dia; **2 id** – Duas vezes por dia; **3 id** – Três vezes por dia; **IV** – Intravenosa; **SC**–Subcutânea; **HAP**– Hipertensão Arterial Pulmonar.

Tabela 12 – Apresentações de doses e formas farmacêuticas comercializadas com as respectivas DDRs (continuação).

Substância Activa	Forma Farmacêutica	Indicação para o medicamento órfão utilizado em criança/adulto	Dosagens Comercializadas	Dose Diária recomendada (DDR)
Dasatinib	Comprimidos	LMC (*) e LLA (*) positiva para cromossoma Filadélfia (Ph+) Adultos.	20 mg	LMC (*) – 100 mg id (*) LLA (*) ou fase avançada da LMC (*) – 140 mg i(*)
Fosfato 3,4 - diaminopiridina	Comprimidos	Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton Adultos.	10 mg	10 mg até máximo 80 mg id.
Estiripentol	Cápsulas e pó para suspensão oral (Saquetas)	Síndrome Dravet Tratamento adjuvante de convulsões refractárias tónico-clónicas generalizadas, em doentes com epilepsia mioclónica grave da infância lactente e crianças > 12 meses.	250 mg	50 mg/kg/dia peso, dose dividida em 2 ou 3 doses diárias.
Galsulfase	Concentrado para solução de perfusão IV (*) (Ampolas)	Síndrome de Maroteaux-Lamy Doença hereditária, crianças com idades ≥ 5 anos e adultos.	1 mg/ml	1 mg/kg peso corporal 1 vez por semana.
Gemtuzumab ozogamicina	Concentrado para solução de perfusão IV (*) (Ampolas)	LMA(*) Não há indicação em pediatria, adultos < 60 anos.	1 mg/ml	9 mg/ m ² .

(*) **id** – Uma vez por dia; **2 id** – Duas vezes por dia; **IV** – Intravenosa; **LMC** – Leucemia Mielóide Crónica; **LLA** – Leucemia Linfoblástica aguda; **LMA** – Leucemia Mielóide Aguda.

Tabela 12 – Apresentações de doses e formas farmacêuticas comercializadas com as respectivas DDRs (continuação).

Substância Activa	Forma Farmacêutica	Indicação para o medicamento órfão utilizado em criança/adulto	Dosagens Comercializadas	Dose Diária recomendada (DDR)
Ibuprofeno Inj.	Concentrado para solução de perfusão IV (*) (Ampolas)	Tratamento da persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa em recém nascidos pré termo com idade gestacional <34 semanas	5 mg/ml	Ciclos de 3 doses: 1ºdose – 10 mg/kg; 2ª e 3ª dose 5 mg/kg. Só haverá outro (s) ciclos se o canal não fechar.
Idursulfase	Concentrado para solução de perfusão IV(*) (Frasco)	Síndrome de Hunter (Mucopolissacaridose II) Doença hereditária ≥ 5 anos	2 mg/ml	0,5 mg/kg peso corporal todas as semanas.
Iloprost	Solução para inalação (Ampolas)	HAP (*) Primária Doentes ≥ 18 anos	0,05mg/0,5 ml; 0,1mg/1 ml; 10 mcg/ml	2,5 mcg ou 5 mcg (conforme administrado no aplicador bucal ou dispositivo de inalação).
Imatinib	Cápsulas e comprimidos	LMC (*), LLA (*), GIST (*), Síndrome Mielodisplástica, /doença Mieloproliferativas, Síndrome Hipereosinofílica Avançada e/ou LEC (*) e Dermatofibrossarcoma Protuberans Crianças ≥ 2 e adultos	Cáps de 50/100 mg Comp 100 /400 mg	Adultos: LMC (*) fase crónica 400 mg id (*), LMC (*) e LLA acelerada 600 mg id (*) em Crianças: fase crónica ou avançada 340 mg/m 2 id (*) (não exceder 800 mg).
Laronidase	Concentrado para solução de perfusão IV (*) (Frasco)	Mucopolissacaridose I Doença hereditária afecta crianças e adultos	100 U/ml	100 U/kg de peso corporal administradas 1 vez por semana.

(*) **HAP** – Hipertensão Arterial Pulmonar; **IV**- intravenosa; **LMC**-Leucemia Mielóide Crónica; **LLA**- Leucemia Linfoblástica aguda, **LEC** – Leucemia Eosinofílica Crónica, **GIST** - Tumor Maligno do Estroma Gastrointestinal; **id** – Uma vez por dia; **2 id** – Duas vezes por dia.

Tabela 12 – Apresentações de doses e formas farmacêuticas comercializadas com as respectivas DDRs (continuação).

Substância Activa	Forma Farmacêutica	Indicação para o medicamento órfão utilizado em criança/adulto	Dosagens Comercializadas	Dose Diária recomendada (DDR)
Lenalidomida	Cápsulas	Mieloma Múltiplo em doentes que já tinha efectuado outra terapêutica ≥ 18 anos	5 mg/10 mg/ 15 mg/25 mg	25 mg id (*) (nota: as outras doses são utilizadas na redução da dosagem, esta está relacionada com o grau de neutropenia).
Miglustato	Cápsulas	Doença hereditária Gaucher tipo 1 ≥ 18 anos < 70 anos. Niemann-Pick tipo 1 > 4 anos < 70 anos	100 mg	Goucher: 100 mg 3 id (*) Niemann Pick: 200 mg 3 id (*) em crianças < 12 anos Área superfície corporal > 1,25 m ² 200 mg 3 id (*) Área superfície corporal > 0,88 – 1,25 m ² 200 mg 2 id (*) Área superfície corporal > 0,73 – 0,88 m ² 100 mg 3 id (*) Área superfície corporal > 0,47 – 0,73 m ² 100 mg 2 id (*) Área superfície corporal ≤ 0,47 m ² 100 mg id (*).
Mitotano	Comprimidos	Carcinoma Adrenocortical crianças e adultos	500 mg	Deve iniciar-se 2 a 3 g id (*) e aumentar até que atinja a janela terapêutica entre 14 e 20mg/litro.
Nitisona	Cápsulas	Tirosinemia Hereditária do tipo 1 e Alcaptonúria Doença hereditária, se não for tratada a morte costuma ocorrer antes 10 anos.	2 mg/5mg/10 mg	1 mg/kg peso corporal/dia dividida por 2 doses para administração por via oral.

(*) **id** – Uma vez por dia; **2 id** – Duas vezes por dia; **3 id** – Três vezes por dia.

Tabela 12 – Apresentações de doses e formas farmacêuticas comercializadas com as respectivas DDRs (continuação).

Substância Activa	Forma Farmacêutica	Medicamento órfão utilizado em criança/adulto	Dose (s) Comercializadas	Dose Diária recomendada (DDR)
Pegvisomant	Pó para solução injectável SC (*) (Frasco)	Acromegália Não existem experiências em crianças	10 mg/15 mg/20 mg	Dose carga =80 mg depois 10 mg id (*).
Sildenafil	Comprimidos	Hipertensão Arterial Pulmonar ≥ 18 anos (a segurança e eficácia em crianças e adolescentes não foi estudada em ensaios clínicos controlados)	20 mg/25 mg 50mg/100mg	20 mg 3 id (*).
Sorafenib	Comprimidos	Carcinoma Hepatocelular e Carcinoma Avançado de Células Renais ≥18 anos <65 anos	200 mg	400 mg 2 id (*).
Sunitinib	Cápsulas	GIST (*) e Carcinoma de Células Renais Metastático Adultos	12,5 mg/ 25 mg/50mg	50 mg id (*) (tomada 4 semanas e descansa 2 semanas; completando um ciclo de 6 semanas) as dose pequenas são para ajuste de intolerância.
Talidomida	Cápsulas	Mieloma Múltiplo, Eritema Nodoso Lepromatoso, tratamento da reacção do enxerto contra o hospedeiro (Graft versus Host Disease) ≥ 18 anos (a segurança e eficácia em crianças e adolescentes não foi estudada em ensaios clínicos controlados)	50 mg	200 mg id (*).
Trióxido de Arsénio	Concentrado para solução de perfusão IV (Ampolas)	LPA (*), Mieloma Múltiplo e Síndromes Mielodisplásticas ≥ 5 anos	1 mg/ml	0,15 mg/kg/dia (crianças, adultos e idosos).

(*) **id** – Uma vez por dia; **2 id** – Duas vezes por dia; **3 id** – Três vezes por dia **SC** – Subcutânea; **IV** – intravenosa **GIST** – Tumor Maligno do Estroma Gastrointestinal; **LPA** – Leucemia Promielocítica Aguda.

Com os dados recolhidos, quanto ao volume acumulado, tentou-se verificar se os medicamentos em estudo cumpriam o estatuto de órfão. Para isso, tentou-se determinar a quantidade consumida por dia (DDD), ou quando esta não existe, pelas características dos próprios medicamentos, recorreu-se à dose recomendada seguindo o RCM. Com isto tentava-se chegar a uma ideia aproximada do número de pessoas tratadas na população portuguesa. Verificou-se na prática não ser possível determinar o número de tratamentos efectuados, uma vez que as recomendações de doses para o tratamento apresentavam características que envolviam dados impossíveis de retrospectivamente arranjar: como o peso do doente ou a sua superfície corporal, frequência em ciclos, doses para adultos e para crianças e apresentações comerciais de diferentes doses. Apenas foi determinado o número de tratamentos e o número de pessoas tratadas para o anagrelide, sorafenib e talidomida. Neste subgrupo de medicamentos, foi possível verificar que cumprem o estatuto de medicamento órfão, porque os números de pessoas tratadas foi inferior à prevalência de 5.000 pessoas por doença, na população portuguesa.

Tabela 13 – Tratamentos efectuados com os medicamentos órfãos em 2007.

Substância Activa	Dose Comercial izada	Indicações Terapêuticas (RCM)	Dose Diária Recomendada (DDR)	Unidades Gastas Jan-Dez 2007	Nº Tratamentos Efectuados no ano de 2007	Nº Pessoas Tratadas
Anagrelide	0,5 mg	Trombocitopenia Essencial. ≥18 anos ≤60 (em crianças os estudos são limitados).	0,5 mg 2 id	60.393	30196	83
Sorafenib	200 mg	Carcinoma Hepatocelular e Carcinoma Avançado de Células Renais ≥18 anos <65 anos	400 mg 2 id	1.008	252	1
Talidomida	50 mg	Mieloma Múltiplo, Eritema Nodoso Lepromatoso, tratamento da reacção do enxerto contra o hospedeiro (Graft versus Host Disease) ≥18 anos	200 mg id	224.881	56220	154

CAPÍTULO 5. DISCUSSÃO

Com base no pressuposto de que os medicamentos órfãos são usados no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças raras e que estas na União Europeia têm uma prevalência inferior a 5:10.000 pessoas podemos afirmar que, em Portugal há uma prevalência até 5.000 casos por doença. Estabeleceu-se como objectivo do presente, trabalho avaliar a utilização destes medicamentos em Portugal, recorrendo a dados de consumos de medicamentos provenientes de Hospitais e Instituições do Serviço Nacional de Saúde, dirigidos ao INFARMED.

Analisaram-se, retrospectivamente, os consumos de medicamentos órfãos, dirigidos ao INFARMED entre Janeiro e Dezembro de 2007.

Foram incluídos no estudo 29 medicamentos órfãos, todos designados e inseridos no sistema informático de registo de base de dados internacional da European Medicines Evaluation Agency (EMA).

Os medicamentos órfãos identificados provieram da informação sobre o consumo de medicamentos enviados por 68 hospitais do SNS, os quais representam cerca de 87% da despesa com medicamentos em meio hospitalar.

Nestes 29 medicamentos foi possível associar a (s) respectiva (s) doença (s) rara (s), para o que obtiveram o estatuto de órfão. Verificando-se que as doenças com mais alternativas terapêuticas foram: Leucemia Mielóide Crónica e Aguda, Mieloma Múltiplo e Hipertensão Arterial Pulmonar. Estas alternativas poderão 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 adquirem este estatuto pela EMA apenas poderão abranger as indicações para as quais foram aprovados.

O sildenafil é um medicamento caracterizado pela base de dados de pesquisa de medicamentos da OMS, EMA e INFARMED como pertencente ao grupo farmacoterapêutico de medicamentos usados na disfunção erétil, com o número de ATC –

G04BE03. No entanto este medicamento apresenta dois nomes comerciais distintos, com as respectivas dosagens, o que significa que têm duas AIMs distintas. O Viagra® (comprimidos de 25, 50 e 100 mg) obteve a aprovação de AIM a 14 Setembro de 1998 pela EMEA, como medicamento usado na disfunção eréctil, enquanto o Revatio® (comprimidos de 20 mg) teve aprovação de AIM a 28 Outubro de 2005 como medicamento órfão, usado no tratamento da HAP. O Revatio® Foi designado medicamento órfão a 12 de Dezembro de 2003. É necessário ter presente, que antes da comercialização do Revatio®, o uso do Viagra® para HAP foi feita com base em estudos que demonstraram a sua efectividade no tratamento desta doença rara. Presentemente, continuam a ser ambos usados a nível hospitalar no tratamento da HAP, sendo a dose e a posologia ajustada à situação clínica do doente. Não se pode afirmar que se verificou uma extensão à sua indicação, isto porque o medicamento órfão é o sildenafil de 20 mg. E apesar de ter AIM é de uso exclusivo hospital pelo seu estatuto.

Já no medicamento designado por fosfato 3,4 diaminopiridina, verificou-se uma extensão à sua indicação. A EMEA classificou este medicamento como órfão, em 18 de Dezembro de 2002, para o tratamento do Síndrome Miasténico de Lambert – Eaton. Este medicamento ainda não tem AIM em nenhum país da União Europeia, encontrando-se actualmente envolvido de ensaio clínico de fase 3. Baseado no seu mecanismo de acção, e principalmente, em resultados preliminares dos estudos de ensaio clínico sugere-se a sua possível utilização “off-label”, no tratamento sintomático da Esclerose Múltipla. O pedido de AUE, para o fosfato 3,4 diaminopiridina, reporta-se à alínea b) do nº 2 do artigo 11º da Deliberação nº 105/CA/2007, de 1 Março, para medicamentos com provas preliminares de benefício clínico; independentemente se é para o tratamento do Síndrome Miasténico de Lambert – Eaton ou Esclerose Múltipla. A validade desta autorização coincide com a duração do tratamento para o qual foi solicitada, com o limite máximo de um ano.

Segundo o regulamento (CE) Nº 141/2000, as autorizações de medicamentos órfãos no mercado, apenas devem abranger as indicações para as quais foram aprovadas pela EMEA. No entanto, pode o promotor apresentar um pedido distinto de AIM para indicações não abrangidas pelo estatuto de medicamento órfão, e vice-versa. Como aconteceu com o sildenafil, a indicação para o tratamento da HAP não estava contemplada nas indicações terapêuticas do RCM do Viagra®; por esse motivo e pelo estatuto atribuído, o laboratório Pfizer, Lt. Apresentou um pedido de designação de medicamento órfão e consequentemente

um novo pedido de AIM, o qual foi concedido para o Revatio® em 2003. Pode também acontecer, que um promotor de um determinado medicamento órfão elabore um pedido de alteração às indicações anteriormente concedidas, desde que estas justifiquem o estatuto de medicamento órfão. Um exemplo deste caso, aconteceu com o imatinib a 14 Fevereiro de 2001, quando foi autorizado para a Leucemia Mielóide Crónica (LMC) e a 20 Novembro do mesmo ano obteve autorização para o Tumor Maligno do Estroma Gastrointestinal (GIST).

A exclusividade de mercado na Europa é de 10 anos, e usufruindo do direito de propriedade intelectual. Esta exclusividade deve limitar-se, à indicação terapêutica, em relação à qual o estatuto de medicamento órfão foi concedido. Caso o promotor peça alteração às indicações terapêuticas de um medicamento órfão, a exclusividade de mercado para a nova indicação começa a contar desde que foi considerada.

De todos os medicamentos do estudo, apenas a azacitidina, fosfato 3,4 diaminopiridina, lenalidomida e talidomida são medicamentos de AUE. O fosfato 3,4 diaminopiridina é um medicamento de AUE, porque não tem AIM em nenhum país da União Europeia. A azacitidina, a lenalidomida e talidomida tem AIM, por processo centralizado concedido pela EMEA, mas carecem de avaliação económica para poderem ser comercializados em Portugal, e só por esse motivo necessitam de uma AUE.

A utilização da talidomida está sujeita a um processo extremamente rigoroso de controlo, tanto no que respeita ao doente como para ao prescritor, devido ao seu efeito teratogénico em embriões e fetos humanos. Este medicamento foi aprovado pela EMEA na indicação de algumas doenças raras, após estudos clínicos que demonstraram o seu benefício clínico no tratamento das mesmas. Este medicamento necessita de AUE pelas suas características, e por isso, necessita do parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica e Comissão de Ética. Há legitimidade ética para a adesão às indicações aprovadas, mas o parecer dado pela Comissão de Ética exige o consentimento informado do doente. Este consentimento tem que ter carácter informativo e esclarecedor sobre os riscos envolvidos em doentes em idade fértil, e que não utilizem medidas anticoncepcionais adequadas. Torna-se uma consciencializar o doente, para a probabilidade dos potenciais riscos. Desta forma o médico e o doente optam por uma escolha esclarecida e fundamentada da opção terapêutica.

Da análise do consumo do fosfato 3,4 diaminopiridina será superior ao consumo efectivamente necessário no tratamento do Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, uma vez, que também é utilizado no tratamento sintomático da Esclerose Múltipla, para além da indicação que justificou o seu estatuto de órfão.

Os consumos dos medicamentos do estudo durante Janeiro e Dezembro de 2007, foi possível atribuir a diferentes distritos. Este consumo refere-se não só à cedência dos mesmos em internamento, como também, em regime ambulatorio. Neste ano o imatinib obteve o valor de 16.100.503,00 € e o volume de 338.410 comprimidos/cápsulas, acumulado mais elevado. O bosentano foi o segundo medicamento com maior valor acumulado 3.812.703,00 €. Já o segundo maior volume acumulado, foi o da talidomida 224.881 comprimidos. Os distritos onde se observaram maiores consumos com estes medicamentos corresponderam às grandes cidades, Lisboa, Porto e Coimbra. Évora foi o distrito onde se verificou maior consumo de Betaína.

O grupo farmacoterapêutico que envolveu maiores custos foi o oncológico, com uma representatividade de 60% (22.891.413,00 €), seguido do metabólico/endócrino, com um consumo de 24% (9.167.883,00 €), no global do consumo com medicamentos órfãos. A área oncológica verificaram se os maiores custos acumulados 16.100.503,00 €, ficando este a dever-se ao tratamento da Leucemia Mielóide Crónica, Síndromes Mielodisplásticas, Síndrome Hipereosinofílica Avançada e/ou Leucemia Eosinófila Crónica, Dermatofibrossarcoma Protuberans, Tumor Maligno de Estroma Gastrointestinal, Leucemia Linfoblástica Aguda. O medicamento envolvido nestes tratamentos foi o imatinib, responsável pelo valor acumulado mais alto. Na área metabólica/endócrina as doenças que envolveram maiores custos acumulados foram as Mucopolissacaridose tipo I, II e VI que envolveram um consumo de 50% (4.651.030,00 €) no total desta área. Os medicamentos envolvidos no tratamento destas doenças hereditários foram: galsulfase, idursulfase e laronidase.

O grupo farmacoterapêutico sinalizado é o esperado como tendo o maior peso económico, está dentro do que era esperado, visto serem as neoplasias a segunda causa de morte em Portugal. Neste estudo são contemplados alguns tratamentos para estas patologias, cuja prevalência justificam o estatuto de órfãs. Sendo as doenças cardiovasculares a segunda causa

de morte em Portugal, apenas a Hipertensão Arterial Pulmonar, as Úlceras Digitais com Esclerose Sistémica, e a doença continua da Úlcera Digital é que são consideradas doenças raras. Os distúrbios metabólicos e endócrinos representam o segundo grupo com maiores gastos com medicação, porque são doenças maioritariamente genéticas e hereditárias, e necessitam de tratamentos longos, após a detecção da doença.

Sendo o consumo com medicamentos em meio hospitalar no ano de 2007, foi de 763.128.049,00 €. Uma vez que o consumo com medicamentos órfãos (medicamentos cedidos em internamento e em ambulatório) atingiu um valor de 38.109.145,00 €. Significa que a despesa com estes medicamentos, representa 5% da despesa total. Pode dizer-se que o impacto farmacoeconómico é bastante relevante, no total das despesas com medicamentos, e consequentemente com as despesas em saúde.

Pretendeu-se determinar o número de tratamentos efectuados em 2007, através das DDDs e na falta das mesmas, recorreu-se às características de cada um dos medicamentos órfãos, e assim às DDRs, conforme o RCM. Segundo a definição da OMS a DDD é a dose diária definida para um determinado medicamento, usado para a sua indicação principal no adulto. Neste contexto, não foi possível determinar para todos os medicamentos o número de tratamentos efectuados, devido às características de alguns medicamentos. Assim, uns porque também são usados em pediatria, como é o caso do ibuprofeno injectável; outros, por serem citostáticos, e a DDR é definida em ciclos, por peso ou superfície corporal, ou ainda, por haver mais que uma dosagem comercializada, como é referido na Tabela 11. Apenas foi possível determinar o número de tratamentos efectuados com o anagrelide, sorafenib e talidomida. Neste ano o número de pessoas tratadas com o anagrelide foram 83, com o sorafenib foi 1 e com a talidomida foram 154. Verificou-se que estes três medicamentos cumprem, assim, o estatuto de medicamento órfão, pois o número de pessoas tratadas é inferior à prevalência definida pelo seu estatuto, o mesmo quer dizer que é inferior a 5.000 casos por doença em Portugal.

Este estudo apresenta algumas limitações de natureza metodológica. Como é um estudo observacional, seleccionou-se como base de dados o INFARMED. Sendo o objectivo do estudo a avaliação da utilização dos medicamentos órfãos em Portugal, só se conseguiu atingir uma representatividade dos hospitais dos SNS de 68%, porque foram os únicos que enviaram ao INFARMED os consumos dos medicamentos dentro do prazo estipulado. A

informação disponibilizada referente aos medicamentos órfãos foi insuficiente, porque os consumos globais respeitantes a cada medicamento, não foi discriminada pelas diferentes dosagens comercializadas, implicando desta forma a não determinação do número de tratamentos para a maioria dos medicamentos. Também, não foi possível determinar, os consumos envolvidos no tratamento de cada doença rara, porque os consumos foram disponibilizados por medicamento e não por indicação terapêutica. Determinou-se este consumo, em valor acumulado por grupo farmacoterapêutico e consecutivamente por doenças órfãs, tendo em conta as indicações referidas em cada um dos RCMs. Da mesma forma, também não foi possível determinar os consumos destes medicamentos noutras indicações terapêuticas que não as aprovadas. Outra das limitações prendeu-se com o facto dos consumos não serem apresentados por área de prestação de serviço (internamento e ambulatório), mas sim na globalidade.

Quando se vive numa sociedade em que os recursos são escassos e o aumento das despesas públicas aumentam, há que ter em linha de conta alguns aspectos de avaliação económica para possíveis tomadas de decisões sobre a eficácia da afectação de recursos. No contexto farmacoeconómico, a decisão consiste em comparar várias alternativas, tanto em termos de custos, como de benefícios, face às alternativas que dispomos. O conceito da análise de custo/utilidade é medido em unidades físicas, combinada com aspectos qualitativos, sendo expresso em QALY, ou seja a unidade que expressa o estado de saúde e representa o número de anos de vida ajustados pela qualidade. Neste sentido, para um doente com uma doença rara é muito importantes os anos de vida ganhos com alguma qualidade, pois é inevitável a diminuição da morbidade com o processo evolutivo da doença.

A raridade destas doenças está associada a uma baixa prevalência e por conseguinte a uma relutância pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos para o seu tratamento. Este factor leva a elevados custos de investimento, no seu desenvolvimento que não são possíveis de serem recuperados num mercado tão pequeno como este. O maior incentivo é a protecção da patente durante 10 anos. Nalguns medicamentos são atingidas grandes cotas de mercado, como o imatinib, justificando desta forma o seu investimento. As entidades governamentais deveriam dar mais atenção a estas doenças, promovendo mais incentivos na descoberta de novas doenças e consequentemente na descoberta de novos medicamentos.

Ao longo dos tempos também se tem verificado um “falso estatuto de medicamento órfão”, quando este é utilizado noutras indicações, para além das determinadas pelo seu estatuto. Aconteceu com o caso da somatropina, hormona de crescimento, a qual foi designada medicamento órfão para o nanismo, e foi usada “off-label” noutras indicações. Nestas situações, alguns destes medicamentos, dão lucros à indústria farmacêutica por atingirem grandes cotas de mercados, e assim desvirtua o conceito de órfão.

As doenças raras afectam qualquer pessoa e qualquer família, sem ter em linha de conta a classe social. A primeira estratégia face a estas doenças é obter um diagnóstico, que muitas vezes é desesperante pelo seu processo moroso. Muitas destas doenças envolvem factores sensoriais, motores, mentais e/ou físicos, o que acarreta grandes encargos para as famílias destes doentes. Os apoios ao nível social são de extrema importância como por exemplo, centros de dia, unidades de emergência, centros de reabilitação, campos de férias, educação especial com profissionais habilitados.

As associações têm feito um reconhecido trabalho nesta área, tanto na sensibilização da doença, como no apoio ao doente e seus familiares. Evidenciam uma luta constante por mais condições e consecutivamente por novas descobertas terapêuticas, que visem melhorar a evolução da doença. O comité de medicamentos órfãos da EMEA é também constituído por três membros em representação das associações de doentes.

A declaração de Jacarta sobre a promoção da saúde no século XXI refere que “saúde é um direito fundamental do ser humano e um factor indispensável para o desenvolvimento social e económico” e, tem como objectivo final “aumentar as expectativas de vida saudável e reduzir as desigualdades, neste domínio, entre países e grupos de populações”. Compete às entidades governamentais incentivar o aumento das expectativas de vida, e diminuir as desigualdades entre doentes, que sofrem ou não de doenças raras.

CAPÍTULO 6. CONCLUSÕES

O objectivo deste estudo foi avaliar a utilização de medicamentos órfãos em Portugal no ano 2007. Identificaram-se 29 medicamentos órfãos e destes apenas a azacitidina, lenalidomida, fosfato 3,4 diaminopiridina e talidomida necessitavam de AUEs. A azacitidina, lenalidomida e talidomina possuem AIM através do procedimento centralizado, mas necessitam de AUE por falta de avaliação económica. O fosfato 3,4 diaminopiridina necessita de AUE, por não ter AIM em nenhum país da União Europeia.

Através das DDRs verificamos que neste ano foram tratadas 83 pessoas com anagrelide, 1 com o sorafenib e 154 com talidomida, o que significa que estes medicamentos cumpriram o estatuto de órfãos. O mesmo terá acontecido com todos os outros medicamentos.

O fosfato 3,4 diaminopiridina foi designado pela EMEA como medicamento órfão, para o tratamento do Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, verificando-se que foi usado “off label” no tratamento sintomático da Esclerose Múltipla.

O sildenafil com a dosagem de 20 mg foi designado medicamento órfão para o tratamento da HAP; No entanto, as outras dosagens comercializadas para a disfunção eréctil também são utilizadas no tratamento desta doença rara, porque são úteis no ajustamento posológico efectuado à situação clínica de cada doente.

O imatinib foi o medicamento que atingiu o maior número de vendas, apresentando também para o SNS custos elevados. O grupo farmacoterapêutico com maior representatividade foi o oncológico (60%) seguido do metabólico/endócrino (24%). No total, o consumo dos medicamentos órfãos representa 5% dos gastos em medicamentos hospitalares neste ano.

Da revisão da literatura, podemos constatar que as medidas oficiais de estímulo à investigação nesta área têm dado alguns frutos, embora existam também algumas perversidades por parte da indústria farmacêutica, quando esta aposta no desenvolvimento de novos medicamentos, à priori vai ter grandes cotas de mercado, ou então, quando as indicações determinadas para um medicamento órfão são alargadas a patologias com elevada incidência/prevalência, viabilizando a sua comercialização com lucros, após terem beneficiado dos incentivos iniciais.

O desenvolvimento de algumas áreas da ciência, especialmente da Biologia e da Engenharia Genética, irá possibilitar um maior conhecimento do genoma humano. Este contributo será fundamental na descoberta de novas manifestações da doença, assim como no tratamento destas patologias. Na pesquisa de outras manifestações das doenças, poder-se-ão usar marcadores genotípicos das mesmas, os quais poderão ser identificados em grupos da população com a mesma homogeneidade de características, aumentando desta forma a prevalência de algumas doenças raras, e por conseguinte deixar de haver o carácter de raras, por parte de alguma delas. Uma vez que a preocupação está na rentabilidade do investimento aplicado no desenvolvimento de novos medicamentos, passará então a existir um mercado mais aliciante para estes medicamentos e, por conseguinte, outras alternativas terapêuticas.

Anexo 1

**Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do
Conselho de 16 de Dezembro de 1999.**

I

(Actos cuja publicação é uma condição da sua aplicabilidade)

**REGULAMENTO (CE) N.º 141/2000 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO
de 16 de Dezembro de 1999
relativo aos medicamentos órfãos**

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO
EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 95.º,

Tendo em conta a proposta da Comissão ⁽¹⁾,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social ⁽²⁾,

Deliberando nos termos do artigo 251.º do Tratado ⁽³⁾,

Considerando o seguinte:

- (1) Algumas patologias são tão infrequentes que o custo do desenvolvimento e introdução no mercado de medicamentos com vista ao seu diagnóstico, prevenção ou tratamento não seria amortizado pelos respectivos volumes de vendas previsíveis; a indústria farmacêutica não estaria interessada no desenvolvimento de tais medicamentos em condições normais de mercado, estes medicamentos são portanto denominados «medicamentos órfãos»;
- (2) Os doentes que sofrem de doenças raras devem ter direito a terapêuticas de qualidade idêntica à das oferecidas aos restantes doentes; importa, portanto, incentivar a indústria farmacêutica a investigar, desenvolver e introduzir no mercado medicamentos adequados. Os incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos existem nos Estados Unidos da América desde 1983 e no Japão desde 1993;
- (3) Até ao momento, na União Europeia apenas foram adoptadas medidas limitadas, a nível quer nacional quer comunitário, para fomentar o desenvolvimento de medicamentos órfãos; tais medidas devem ser tomadas a nível comunitário, por forma a aproveitar um mercado o mais vasto possível e a evitar a dispersão de recursos limitados; a acção a nível comunitário é preferível a medidas descoordenadas dos Estados-Membros que possam

conduzir a distorções de concorrência e a entraves às trocas comerciais intracomunitárias;

- (4) Importa identificar clara e inequivocamente os medicamentos órfãos elegíveis para incentivos; afigura-se mais adequado concretizar este objectivo através do estabelecimento de um procedimento comunitário aberto e transparente com vista à designação de potenciais medicamentos como medicamentos órfãos;
- (5) Devem ser estabelecidos critérios objectivos de designação dos medicamentos órfãos; tais critérios devem basear-se na prevalência da patologia objecto de diagnóstico, prevenção ou tratamento; geralmente considera-se adequado como limite uma prevalência de até cinco casos por 10 mil pessoas; os medicamentos destinados a patologias que ponham a vida em perigo, sejam gravemente debilitantes ou sejam graves e crónicas devem beneficiar de incentivos, ainda que a prevalência seja superior a cinco casos por 10 mil pessoas;
- (6) Deve ser instituído um comité composto por peritos nomeados pelos Estados-Membros para analisar os pedidos de designação; esse comité deve incluir também três representantes das associações de doentes, a nomear pela Comissão, e três outras pessoas, nomeadas igualmente pela Comissão após recomendação da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (a seguir denominada «a agência»); a agência será responsável pela coordenação adequada entre o Comité dos Medicamentos Órfãos e o Comité das Especialidades Farmacêuticas;
- (7) Os doentes com estas patologias devem poder dispor de medicamentos com qualidade, segurança e eficácia análogas às dos oferecidos aos restantes doentes; os medicamentos órfãos devem, portanto, ser objecto do processo de avaliação habitual; os promotores de tais medicamentos devem poder obter uma autorização comunitária. Para facilitar a concessão ou a conservação da autorização comunitária, há que suprimir pelo menos uma parte da taxa cobrada pela agência; o orçamento comunitário deve compensar a agência em relação à consequente diminuição de receitas;

¹⁾ JO C 276 de 4.9.1998, p. 7.

²⁾ JO C 101 de 12.4.1999, p. 37.

³⁾ Parecer do Parlamento Europeu de 9 de Março de 1999 (JO C 175 de 21.6.1999, p. 61), posição comum do Conselho de 27 de Setembro de 1999 (JO C 317 de 4.11.1999, p. 34) e decisão do Parlamento Europeu de 15 de Dezembro de 1999 (ainda não publicada no Jornal Oficial).

- (8) De acordo com a experiência dos Estados Unidos da América e do Japão, o maior incentivo ao investimento por parte da indústria no desenvolvimento e introdução no mercado de medicamentos órfãos é a perspectiva de obtenção da exclusividade de mercado durante vários anos, que pode permitir amortizar uma parte do investimento; a protecção dos dados ao abrigo do n.º 8, alínea a), subalínea iii), do artigo 4.º da Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos⁽¹⁾, não constitui um incentivo suficiente para o efeito; os Estados-Membros que actuem isoladamente não podem introduzir esta medida fora do contexto comunitário, uma vez que entrariam em contradição com o disposto na Directiva 65/65/CEE; se tal medida for adoptada de forma descoordenada pelos Estados-Membros, poder-se-ão criar entraves às trocas comerciais intracomunitárias, que conduzam a distorções da concorrência e que possam prejudicar o mercado único; a exclusividade de mercado deve, no entanto, limitar-se à indicação terapêutica em relação à qual o estatuto de medicamento órfão tenha sido concedido, sem pôr em causa os direitos de propriedade intelectual em vigor; tendo em conta o interesse dos doentes, a exclusividade de mercado não deve impedir a introdução no mercado de medicamentos análogos que possam ter vantagens significativas para as pessoas afectadas pela patologia;
- (9) Os promotores de medicamentos órfãos designados como tal ao abrigo do presente regulamento devem poder desfrutar plenamente de todos os incentivos concedidos pela Comunidade ou pelos Estados-Membros com vista ao apoio à investigação e desenvolvimento de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção ou terapêutica de doenças raras;
- (10) O programa específico Biomed 2, integrado no quarto programa-quadro de investigação e desenvolvimento tecnológico (1994-1998), apoiou a investigação sobre o tratamento das doenças raras, disponibilizando sistemas que permitam o rápido desenvolvimento de medicamentos órfãos e de inventários de medicamentos órfãos existentes a nível europeu; tais subsídios destinavam-se a promover a cooperação transnacional, com vista à implementação da investigação básica e clínica no domínio das doenças raras; a investigação sobre doenças raras irá continuar a ser uma das prioridades da Comunidade, uma vez que constava do quinto programa-quadro de investigação e desenvolvimento tecnológico (1998-2002) da Comissão; o presente regulamento institui o quadro legal que irá permitir aplicar de forma rápida e eficiente os resultados dessa investigação;
- (11) As doenças raras foram apontadas como área prioritária de acção comunitária no âmbito do quadro de acção no domínio da saúde pública; a Comissão, na sua comunicação relativa a um programa de acção comunitária em matéria de doenças raras no âmbito do quadro de acção

no domínio da saúde pública, decidiu dar prioridade às doenças raras no âmbito do quadro de acção no domínio da saúde pública; o Parlamento Europeu e o Conselho aprovaram a Decisão n.º 1295/1999/CE, de 29 de Abril de 1999, relativa a um programa de acção comunitária em matéria de doenças raras no quadro da acção no domínio da saúde pública (1999-2003)⁽²⁾, incluindo acções de informação, por forma a abordar agregados de doenças raras numa dada população e a apoiar as organizações de doentes interessadas; o presente regulamento constitui a realização de uma das prioridades estabelecidas no programa de acção,

ADOPTARAM O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

Objectivo

O objectivo do presente regulamento é a instituição de um procedimento comunitário de designação de certos medicamentos como «medicamento órfão» e a criação de incentivos à investigação, desenvolvimento e introdução no mercado de medicamentos designados como medicamentos órfãos.

Artigo 2.º

Ambito e definições

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por

- a) «Medicamento», qualquer medicamento para uso humano, tal como definido no artigo 2.º da Directiva 65/65/CEE;
- b) «Medicamento órfão», qualquer medicamento assim designado ao abrigo do presente regulamento;
- c) «Promotor» qualquer pessoa singular ou colectiva estabelecida na Comunidade que procura obter ou tenha obtido para um medicamento a designação de medicamento órfão;
- d) «Agência», a Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos.

Artigo 3.º

Critérios de designação

1. Um medicamento pode ser designado medicamento órfão se o respectivo promotor puder comprovar que:
 - a) Se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante e que afecte até cinco pessoas em 10 mil no momento em que o pedido é apresentado, ou se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo, seja gravemente debilitante ou seja grave e crónica, e que é pouco provável que, sem incentivos, a comercialização desse medicamento na Comunidade possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário;

⁽¹⁾ JO 22 de 9.2.1965, p. 369. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE (JO L 214 de 24.8.1993, p. 22).

⁽²⁾ JO L 155 de 22.6.1999, p. 1.

- e
- b) Não existe qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento de tal patologia que tenha sido autorizado na Comunidade ou, caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram dessa patologia.
2. A Comissão aprovará as disposições necessárias para a aplicação do presente artigo sob a forma de um regulamento de execução, nos termos do artigo 72.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho ⁽¹⁾.

Artigo 4.º

Comité dos Medicamentos Órfãos

1. É instituído no seio da Agência o Comité dos Medicamentos Órfãos, a seguir denominado «o comité».
2. As atribuições do comité são as seguintes:
 - a) Analisar todos os pedidos de designação de um medicamento como medicamento órfão que lhe sejam apresentados em conformidade com o presente regulamento;
 - b) Aconselhar a Comissão na elaboração e desenvolvimento de uma política da União Europeia para os medicamentos órfãos;
 - c) Apoiar a Comissão nas discussões internacionais sobre questões relativas aos medicamentos órfãos e nos contactos com grupos de apoio aos doentes;
 - d) Apoiar a Comissão na elaboração de normas de orientação pormenorizadas.
3. O comité é composto por um membro nomeado por cada Estado-Membro, por três membros nomeados pela Comissão em representação das associações de doentes e por três membros nomeados pela Comissão, por recomendação da agência. Os membros do comité são nomeados por um período renovável de três anos. Podem fazer-se acompanhar de peritos.
4. O comité elege o seu presidente por um período de três anos, renovável uma só vez.
5. Os representantes da Comissão e o director executivo da agência ou o representante deste podem assistir a todas as reuniões do comité.
6. A Agência assegura o secretariado do comité.
7. Os membros do comité ficam obrigados, mesmo após a cessação de funções, a não divulgar qualquer informação do tipo das que são protegidas pelo sigilo profissional.

Artigo 5.º

Procedimento de designação e de retirada

1. Para que um medicamento obtenha a designação de medicamento órfão, o promotor deve apresentar à agência um pedido nesse sentido, em qualquer fase do desenvolvimento do

medicamento antes de requerer a autorização de introdução no mercado.

2. O pedido deve ser acompanhado dos seguintes dados e documentos:

- a) Nome ou razão social e endereço permanente do patrocinador;
- b) Princípios activos do medicamento;
- c) Indicação terapêutica proposta;
- d) Comprovação de que os critérios estabelecidos no n.º 1 do artigo 3.º se encontram preenchidos e descrição do estado de desenvolvimento, incluindo as indicações previsíveis.

3. A Comissão elaborará, em consulta com os Estados-Membros, a agência e as partes interessadas, normas de orientação pormenorizadas sobre a forma de apresentação dos pedidos de designação, assim como sobre o respectivo conteúdo.

4. A agência deve verificar a validade do pedido e elaborar um relatório sucinto destinado ao Comité. Se adequado, pode requerer que o promotor complemente os dados e documentos que acompanham o pedido.

5. A agência deve assegurar que o comité emita parecer no prazo de 90 dias após a recepção de um pedido válido.

6. Ao elaborar o seu parecer, o comité deve esforçar-se por chegar a um consenso. Se tal não for possível, o parecer é aprovado por maioria de dois terços dos seus membros. O parecer pode ser obtido mediante procedimento escrito.

7. Se, no seu parecer, o comité considerar que o pedido não preenche os critérios estabelecidos no n.º 1 do artigo 3.º, a agência deve informar imediatamente desse facto o promotor. No prazo de 90 dias após a recepção do parecer, o promotor pode apresentar uma reclamação devidamente fundamentada, que a Agência transmitirá ao Comité. O Comité delibera sobre a eventual revisão do seu parecer na reunião seguinte.

8. A agência transmite imediatamente o parecer definitivo do comité à Comissão, a qual toma uma decisão no prazo de 30 dias após a recepção do parecer. Se, em situações excepcionais, o projecto de decisão não for conforme com o parecer do comité, a decisão é aprovada nos termos do artigo 73.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93. A decisão é notificada ao promotor e comunicada à agência e às autoridades competentes dos Estados-Membros.

9. O medicamento designado é inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos.

10. O promotor apresenta anualmente à agência um relatório sobre o estado de desenvolvimento do medicamento designado.

11. O titular de uma designação que pretenda transferir para outro promotor a designação de um medicamento órfão, deve apresentar à agência um pedido específico nesse sentido. A Comissão elaborará, em consulta com os Estados-Membros, a agência e as partes interessadas, normas de orientação pormenorizadas sobre a forma de apresentação dos pedidos de transferência, assim como sobre o respectivo conteúdo e todas as informações relativas ao novo promotor.

⁽¹⁾ JO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Regulamento alterado pelo Regulamento (CE) n.º 649/98 da Comissão (JO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

12. Um medicamento órfão é retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos:

- a) A pedido do promotor;
- b) Desde que se comprove, antes da concessão de autorização de introdução no mercado, que os critérios estabelecidos no artigo 3.º deixaram de estar preenchidos no que se refere a esse medicamento;
- c) No final do período de exclusividade de mercado fixado no artigo 8.º

Artigo 6.º

Apoio à elaboração de protocolos

1. Antes de apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado, o promotor de um medicamento órfão pode solicitar o parecer da agência sobre a realização dos testes e ensaios necessários para comprovar a qualidade, segurança e eficácia de tal medicamento, em conformidade com a alínea j) do artigo 51.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

2. 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, na acepção do disposto no artigo 6.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

Artigo 7.º

Autorização comunitária de introdução no mercado

1. O responsável pela introdução no mercado de um medicamento órfão pode solicitar que a Comunidade conceda a autorização de introdução no mercado em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) n.º 2309/93 sem que deva comprovar que o medicamento é abrangido pela parte B do anexo do referido regulamento.

2. A Comunidade atribui anualmente à agência uma contribuição especial, independente da prevista no artigo 57.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93. Esta contribuição deve ser utilizada pela agência apenas para compensar o não pagamento total ou parcial das taxas devidas ao abrigo das regras comunitárias aprovadas nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2309/93. No final de cada ano, o director executivo da agência deve apresentar um relatório pormenorizado sobre a utilização desta contribuição especial. Os montantes não esgotados num dado ano devem ser reportados e deduzidos da contribuição especial do ano seguinte.

3. As autorizações de introdução de medicamentos órfãos no mercado apenas devem abranger as indicações terapêuticas que observem os critérios estabelecidos no artigo 3.º, o que não

prejudica a eventual apresentação de um pedido distinto de introdução no mercado relativo a indicações não abrangidas pelo âmbito do presente regulamento.

Artigo 8.º

Exclusividade de mercado

1. Se a um medicamento órfão for concedida uma autorização de introdução no mercado ao abrigo do Regulamento (CEE) n.º 2309/93 ou se todos os Estados-Membros tiverem concedido autorizações de introdução no mercado nos termos dos procedimentos de reconhecimento mútuo estabelecidos nos artigos 7.º e 7A da Directiva 65/65/CEE ou no n.º 4 do artigo 9.º da Directiva 75/319/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos ⁽¹⁾, sem prejuízo do disposto no direito de propriedade intelectual ou em qualquer outra disposição de direito comunitário, a Comunidade e os Estados-Membros abster-se-ão de aceitar durante um período de 10 anos qualquer outro pedido de autorização de introdução no mercado, ou de conceder uma autorização de introdução no mercado, ou de dar seguimento a um pedido de extensão de uma autorização de introdução no mercado já existente, em relação a um medicamento similar com a mesma indicação terapêutica.

2. Este período pode ser reduzido para seis anos se, no final do quinto ano, se comprovar que, em relação ao medicamento em questão, os critérios estabelecidos no artigo 3.º já não são preenchidos, nomeadamente quando se comprovar, a partir dos dados disponíveis, que a rentabilidade é suficiente para não justificar a manutenção de exclusividade de mercado. Para este efeito, o Estado-Membro deve informar a agência que o critério que fundamenta a atribuição da exclusividade de mercado pode não estar preenchido, devendo em seguida a agência iniciar o procedimento estabelecido no artigo 5.º O promotor deve fornecer à agência as informações necessárias para o efeito.

3. Em derrogação do n.º 1, e sem prejuízo do direito relativo à propriedade intelectual ou de qualquer outra disposição prevista na legislação comunitária, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado de um medicamento similar com a mesma indicação terapêutica se:

- a) O titular da autorização de introdução no mercado do medicamento órfão original tiver manifestado o seu consentimento ao segundo requerente; ou
- b) O titular da autorização de introdução no mercado do medicamento órfão original for incapaz de fornecer quantidades suficientes do medicamento; ou
- c) O segundo requerente puder comprovar no seu pedido que o segundo medicamento, embora análogo ao medicamento órfão já autorizado, é mais seguro, mais eficaz ou clinicamente superior noutros aspectos.

4. A Comissão aprovará as definições de «medicamento similar» e de «superioridade clínica» sob a forma de um regulamento de execução, nos termos do artigo 72.º do Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

5. A Comissão elaborará, em consulta com os Estados-Membros, a agência e as partes interessadas, normas de orientação pormenorizadas sobre a aplicação do presente artigo.

⁽¹⁾ JO L 147 de 9.6.1975, p. 13. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 93/39/CEE do Conselho (JO L 214 de 24.8.1993, p. 22).

Artigo 9.º**Outros incentivos**

1. Os medicamentos que sejam designados medicamentos órfãos ao abrigo do presente regulamento são elegíveis para incentivos, quer comunitários quer dos Estados-Membros, de apoio à investigação, desenvolvimento e introdução no mercado de medicamentos órfãos e, em especial, para as medidas de apoio à investigação destinadas às pequenas e médias empresas, previstas por programas-quadro de investigação e desenvolvimento tecnológico.

2. Antes de 22 de Julho de 2000, os Estados-Membros devem apresentar à Comissão dados pormenorizados sobre quaisquer medidas por eles aprovadas de apoio à investigação, desenvolvimento e colocação no mercado dos medicamentos órfãos ou medicamentos que possam ser designados como tal. Estes dados devem ser actualizados periodicamente.

3. Antes de 22 de Janeiro de 2001, a Comissão deve publicar um inventário pormenorizado de todos os incentivos da Comunidade e dos Estados-Membros de apoio à investi-

gação, desenvolvimento e colocação no mercado de medicamentos órfãos. Este inventário deve ser actualizado periodicamente.

Artigo 10.º**Relatório geral**

Antes de 22 de Janeiro de 2006, a Comissão deve publicar um relatório geral sobre a experiência adquirida com a aplicação do presente regulamento, que exponha também os benefícios obtidos no plano da saúde pública.

Artigo 11.º**Entrada em vigor**

O presente regulamento entra em vigor na data da sua publicação no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

O presente regulamento é aplicável a partir da data de aprovação dos regulamentos de execução referidos no n.º 2 do artigo 3.º e no n.º 4 do artigo 8.º

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e directamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 16 de Dezembro de 1999.

Pelo Parlamento Europeu

O Presidente

N. FONTAINE

Pelo Conselho

O Presidente

K. HEMILÄ

Anexo 2

**Impresso para Autorização de Utilização Especial de medicamentos
de uso humano (Deliberação nº 105/CA/2007)**

**AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO**
IMPRESSO DE USO OBRIGATÓRIO PELOS REQUERENTES

**Exm.º Senhor
Presidente do Conselho de Administração
do INFARMED**

Pretende esta entidade licenciada para a aquisição directa de medicamentos, ao abrigo do disposto na alínea a) do artigo 92.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, solicitar **AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL** para o medicamento abaixo indicado, ao abrigo do despacho:

Deliberação n.º 105/CA/2007

a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido

b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico

Por se tratar de um medicamento que não possui **AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO (AIM)** em Portugal e se destinar a doentes em tratamento neste estabelecimento de saúde, com vista a satisfazer as necessidades para o próximo **ano de**, solicito a V. Ex.ª se digne autorizar a sua utilização especial, nos seguintes termos:

Requerente:			
Morada:			
Código postal:	Tel S.F.:	Fax S.F.:	
V/ N.º de Pedido:	V/data:		
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):			
Forma farmacêutica:			
Dosagem:	Perence ao F.H.N.M.: SIM <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>		
Quantidade:	Apresentação:		
Preço por unidade (c/IVA):	Estimativa/Despesa (c/IVA):		
Titular da A.I.M.:	País da A.I.M.:		
Fabricante:	País/fabrico:		
Libertador de lote*:	País/lb. de lote*:		
Distribuidor do país de procedência:	País/Procedência:		
Distribuidor em Portugal*:	Alfândega*:		

Derivado do Plasma Alergeno Vacina Radiofármaco

INSTRUÇÃO AO ABRIGO DO ARTIGO 10.º DA DELIBERAÇÃO N.º 105/CA/2007.

**Documentação enviada ao INFARMED pelo requerente ou por outra entidade _____
juntamente com a AUE n.º _____ autorizada para o ano _____.***

**PEDIDO DE ALTERAÇÃO DA QUANTIDADE inicialmente requerida na AUE n.º _____, autorizada em ___/___/___
Justificação _____**

Assinatura do Director Clínico (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):

* Se aplicável

AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO ESPECIAL
Alínea a) artigo 92.º
JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA

Estabelecimento de saúde:			
Serviço proponente:			
Deliberação n.º 105/CA/2007			
a) – Medicamentos de benefício clínico bem reconhecido <input type="checkbox"/>		b) – Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico <input type="checkbox"/>	
Nome do medicamento:			
Substância(s) Activa(s):		Perence ao F.H.N.M.:	SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Dosagem:		Apresentação:	
Quantidade:			
Indicações Terapêuticas para as quais se pretende o medicamento e posologia:			
Estratégia terapêutica para a situação em causa:			
Listagem de terapêuticas alternativas existentes no mercado e motivos da sua inadequação à situação em análise:			
Fundamentação científica da utilização do medicamento:			
A PREENCHER APENAS NO CASO DE SE TRATAR DE UM PEDIDO AO ABRIGO DA ALÍNEA B) SUPRACITADA			
Está a decorrer, na instituição, algum ensaio clínico envolvendo este medicamento?		SIM * <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>	
* Justificação da impossibilidade de inclusão em ensaio clínico:			
Provas experimentais preliminares de eficácia e segurança que façam pressupor a actividade do medicamento na situação clínica em causa:			
Número de doentes a tratar:			
Dose diária por doente:			
Duração prevista para o tratamento:			
Quantidade total de medicamento a utilizar:			
Identificação dos Doentes:			
Assinatura do Director de Serviço (deverá ser identificada sob a forma de carimbo e/ou vinheta):			

Anexo 3

Impresso de pedido de AUE para novos medicamentos de uso exclusivo hospitalar ou outros medicamentos com receita restrita, quando apenas comercializados a nível hospital (Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 Agosto)

Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica

Pedido de AUE para novos medicamentos de uso exclusivo hospitalar ou outros medicamentos de receita médica restrita, quando apenas comercializados a nível hospitalar

(alínea c) do n.º 1 do artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto)

Identificação da Instituição de Saúde	
Contacto(s) Telefone: Fax:	
Substância(s) activa(s)	
Nome do medicamento	
Dosagem	
Forma farmacêutica	
Via de administração	
Apresentação (dimensão da embalagem)	
Indicações terapêuticas propostas	
Posologia e duração do tratamento	
Custo unitário por dose administrada	
Previsão do número de tratamentos/doente	
N.º de doentes abrangidos por esta AUE	
Impacto orçamental	
Terapêutica actualmente utilizada com a mesma indicação	

Fundamentação Clínica (referir, fundamentando através de referências, qual a mais valia terapêutica relativamente aos fármacos existentes, nomeadamente em termos de eficácia, segurança, e outros aspectos considerados relevantes em relação aos doentes específicos, salientando as características clínicas em que tornam a AUE "especial")

Estratégia terapêutica para a situação clínica em causa

Data:

Assinatura do Director Clínico

Data:

Assinatura do Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 195/2006 de 3 de Outubro de 2006.* Diário da República, 1º série - Nº 191: p. 7111-7115.
2. C.Mateus, *Avaliação Económica de Medicamentos e de Tecnologias da Saúde.* Escola Nacional de Saúde Pública, 2004.
3. Cardoso, S.M., *Notas e Técnicas Epidemiológicas, 5ª Edição.* 2004.
4. *PORTUGAL (Estado). Decreto nº176 de 30 Agosto.2006. Introdução de alterações na legislação do Estatuto do Medicamento.*
5. *Parlamento Europeu e do Conselho. Decisão Nº 1295/1999/CE de 29 de Abril de 1999 (J.O.L 155/1 de 22-06-1999). Estipula a Regulamentação e Doenças Raras na União Europeia.* J.O.L 1999. 155 (1).
6. Union., T.C.o.T.E., *Council Recommendation on an action in the field of rare diseases of 8 June 2009.* Official Journal of the European Union: p. C 151/7 - C 151/10.
7. Rinaldi, A., *Adopting an orphan.* Embo Rep, 2005. 6 (6): p. 507-510.
8. Harald E. Heemstra, R.L.d.V., Sonja van Weely, Hans A. Büller, Hubert G. M. Leufkens, *Pharmacoepidemiology and Prescription. Predictors of orphan drug approval in the European Union.* . European Journal of Clinical Pharmacology, 2008. 64 (5): p. 545-552.
9. Chirac P. [et al], *Declaração da International Society of Drug Bulletins (ISDB) sobre o Avanço Terapêutico no Uso de Medicamentos . Paris 15-16 Novembro.2001.*
10. *Regulamento (CE) nº141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 1999 (J.O. L 18/2 de 22-01-2000).*

11. *Regulamento (CE) N° 847/2000 DA Comissão de 27 de Abril de 2000 do Parlamento Europeu e do Conselho.*
12. *Ministério da Saúde. Decreto-Lei n° 176/2006 de 30 de Agosto de 2006. . Diário da República, 1° Série - N° 167: p. 6297-6383.*
13. *European Medicines Agency. 2008. (Acedido a 18 Novembro 2008, disponível em <http://www.emea.europa.eu/htms/human/orphans/opinions.htm>).*
14. *M. WÄStfelt, B.F.J.I.H., A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. Journal of Internal Medicine, 2006. 260 (1): p. 1-10.*
15. *Andersen., T., Orphan drugs legislation: What are the implications? Hospital Pharmacy Europe, 2004(14): p. 33-35.*
16. *Ministério da Economia. Decreto-Lei n° 36/2003 de 5 Março. Diário da República, 1° Série - N° 54: p. 1501-1553.*
17. *Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Patentes.2009. (Acedido em 15 Agosto 2009, disponível em <http://www.marcaspatentes.pt/index.php?section=436>).*
18. *Regulamento (CE) N° 1768/92 do Conselho de 18 Julho de 1992. Relativo à criação de um certificado complementar de protecção para os medicamentos (JO L 182 de 2.7.1992).*
19. *Orphanet. Comparison of the various policies on orphan drugs worldwide. Annual EuroMeeting 2001.2009.(Acedido em 11 Fevereiro 2009, disponível em http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Education_EducationTools.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_COMPARISON).*
20. *Enzmann, H. and J. Lutz, [European incentives for orphan medicinal products]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2008. 51 (5): p. 500-8.*

21. EMEA. *Committee for Orphan Medicinal Products July 2008 Plenary Meeting Monthly Report*. 2009.(Acedido 3 Janeiro 2009, disponível em www.emea.europa.eu).
22. *Regulamento (CE) N° 726/2004 de Parlamento europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004*.
23. INFARMED. *Deliberação n° 105/CA/2007 de 1 Março*.
24. Simões, J., *Retrato Político da Saúde, Dependência do Percorso e Inovação em Saúde: Da Ideologia ao Desempenho*. Almedina SA. 2004.
25. Ortega, A., *Farmácia Hospitalaria.Farmacoeconomía*. . 2004. 1(1): p. 599-623.
26. Joseph A.Paladino, P.D., FCCP and Lisa A. Sanchez, Pharm.D., *Pharmacotherapy Self-Assessment Program Third Edition. Research Design and Methods in Pharmacoeconomics* Vol. Module 5. 1999, Kansas.73-97.
27. Freund DA, D.R., *Pharmacoeconomics- Selected Articles.Principles of Pharmacoeconomic Analysis of Drug Therapy*. Wolters Kluwer Health España,S.A. 2006. 1: p. 1-10.
28. Silva E., P.C., Sampaio C.,Pereira J., Drummond M., Trindade R., *Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos*.INFARMED. INFARMED, 1998: p. 17-22.
29. A.Medeiros, *Avaliação económica de Medicamentos*. Revista Portuguesa de Clínica Geral, 2002. 18: p. 375-80.
30. Santana, P., *Geografias da Saúde e do Desenvolvimento*. Almedina SA.2005.
31. *Lei Constitucional n° 1/2001. Assembleia da República de 12 de Dezembro de 2001*.

32. Lakatos, E.M. and M.A. Marconi, *Metodologia do Trabalho Científico*. 7ª Edição: Editora Atlas. 2008.
33. Carla Cruz, U.R., *Metodologia Científica, Teoria e Prática*. 2ª Edição. 2004.
34. INFARMED. *Consumo de Medicamentos em Meio hospitalar*. 2008. (Acedido 17 Maio de 2008, disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ANALISE_MENSAL_MERCADO/ANALISE_MERCADO_MEDICAMENTOS_CHNM/2007/Rel_CHNM_200712.pdf).
35. Charles F. Lacy, L.L.A., Morton P. Goldman, Leonard L. Lance, *Drug Information Handbook*. 17 Edition: Lexi-Comp. 2008-2009.
36. Michael F. Beers, M., *Physician's Drug Handbook*. 12 Edition: Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
37. European Medicines Agency. *EPARs for authorised medicinal products for human use*. 2009. (Acedido a 17 Janeiro 2009, disponível em <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>).
38. Orphanet. 2008. (Acessível a 8 Outubro 2008, disponível em <http://www.orpha.net>).
39. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2009. (Acedido 20 Fevereiro 2009, disponível em <http://www.whocc.no/atcddd>).
40. DrugBank. 2009. (Acedido 25 Fevereiro 2009, disponível em <http://www.drugbank.ca/drugs>).

41. *European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of 3,4 diaminopyridine phosphate for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 2008. (Acedido em 12 Abril 2009, disponível em <http://docs.google.com/gview?a=v&q=cache:4LJXWD3SEKIJ:www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/opinion/273202en.pdf+PUBLIC+SUMMARY+OF+3,4+diaminopyridine+phosphate&hl=pt-PT&gl=pt>).*