



Diana Marisa Gaspar Jordão

DOENÇAS RARAS - DO ESTATUTO DE MEDICAMENTO ÓRFÃO AO ACESSO AO MERCADO

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Fonte da imagem de capa: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/192245.php>

Diana Marisa Gaspar Jordão

Doenças Raras- do Estatuto de Medicamento Órfão ao Acesso ao Mercado

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e apresentada à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Diana Marisa Gaspar Jordão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011154923, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2016

(Assinatura)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões, agradeço a orientação da presente Monografia.

À Dra. Ana Catarina Pinto, agradeço as suas sugestões e a sua colaboração neste trabalho.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, aos seus professores e funcionários, pelos ensinamentos e ferramentas de que nos muniram.

À DNEF/AAC e à DAPEF, pela garra e ambição de cada projecto e pelas conquistas que juntos alcançámos.

À Phartuna, que durante cinco anos foi muito mais que uma tuna. Agradeço a amizade, o companheirismo, e a partilha do espírito coimbrã.

Aos meus amigos, essenciais em todos os momentos do meu quotidiano e que comigo partilharam e enriqueceram a minha passagem por Coimbra.

À minha família, pilar essencial na minha formação académica e profissional, pela paciência e pelo apoio incondicional em tudo o que faço.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DOENÇAS RARAS.....	2
3. MEDICAMENTOS ÓRFÃOS	3
3.1. Enquadramento legal nos EUA	3
3.1.1. O papel da U.S. Food and Drug Administration	3
3.1.2. Obtenção do estatuto de medicamento órfão.....	4
3.1.3. Benefícios da obtenção do estatuto de medicamento órfão.....	5
3.1.4. Após obtenção do estatuto de medicamento órfão	5
3.2. Enquadramento legal Europeu	6
3.2.1. O papel da agência Europeia do medicamento	6
3.2.2. Obtenção de estatuto de medicamento órfão	7
3.2.3. Benefícios da obtenção do estatuto de medicamento órfão.....	9
3.2.4. Após obtenção do estatuto de medicamento órfão	10
3.2.5. Acesso a medicamentos órfãos em Portugal	11
4. DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS	13
4.1. Ensaios pré-clínicos	13
4.2. Ensaios Clínicos.....	13
5. ACESSO AO MERCADO.....	15
5.1. Preço.....	15
5.2. Critérios no acesso ao mercado.....	16
5.3. Acesso real aos medicamentos órfãos.....	16
5.4. Atribuição de novas indicações terapêuticas a fármacos já comercializados.....	17
5.5. Contributos à investigação em doenças raras.....	17
5.6. Evolução do mercado dos medicamentos órfãos.....	18
6. ATUALIDADE E PERSPETIVAS FUTURAS	19
6.1. Atualidade.....	19
6.1.1. EUA.....	19
6.1.2. Europa.....	20

6.2. Perspetivas Futuras.....	21
6.2.1. Contínua aposta na investigação e desenvolvimento	21
6.2.2. Maior envolvimento dos doentes	22
6.2.3. Reforma da legislação aplicável aos medicamentos órfãos	22
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
8. BIBLIOGRAFIA.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*

COMP – *Committee for Orphan Medicinal Products*

E.U.A – Estados Unidos da América

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

HTA – *Health-Technology- Assessment*

MHLW – *Ministry for Health, Labour and Welfare*

ODA – *Orphan Drug Act*

OOPD – *Office of Orphan Products Development*

PhRMA – *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

PIP – *Pediatric Investigation Plan*

SAWP – *Scientific Advice Working Party*

SMEs – *micro, small and medium-sized enterprises*

UE – União Europeia

OMP – *Orphan Medicinal Products*

RESUMO

O *Orphan Drug Act* (ODA) e a Regulamentação Europeia referente aos medicamentos órfãos têm estimulado o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças raras, auxiliando a introdução no mercado de medicamentos que de outra forma não teriam incentivos para serem desenvolvidos.

A regulamentação referente aos medicamentos órfãos tem levado ao aumento do número de ensaios clínicos na área das doenças raras, ao desenvolvimento de novas tecnologias bem como à identificação de novas doenças raras.

Apesar do considerável progresso observado, com o desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico o número de doenças raras ultrapassa largamente a terapêutica disponível.

O valor dos medicamentos órfãos e a sua acessibilidade, bem como decisões relativas ao seu preço e financiamento são das questões mais controversas na área, refletindo o debate entre a sustentabilidade deste tipo de financiamento e a necessidade de continuar a investigar na área das doenças raras.

PALAVRAS – CHAVE: medicamentos órfãos, doenças raras, ODA.

ABSTRACT

The Orphan Drug Act (ODA) and the European Orphan Medicinal Products (OMP) Regulation had stimulated the development of drugs for rare diseases to help bring to the market drugs for diseases that the pharmaceutical industry might otherwise not have had the financial incentives to develop.

The orphan regulation had increased the flow of new clinical trials, the effort in developing novel drug technologies as well as the identification of numerous new diseases.

Considerable progress has occurred. However, considering the development of novel diagnosis tools, the number of rare diseases vastly outpaces therapeutic discovery.

The value and the affordability of OMPs and decisions regarding their pricing and funding are topics under discussion, reflecting a debate concerning on the one hand, the sustainability of funding, while on the other, the need for continuous research into rare diseases.

KEY-WORDS: orphan medicines, rare diseases, ODA, European Orphan Regulation.

I. INTRODUÇÃO

A aprovação, em 1983 nos UEA e em 2000 na Europa, da legislação que promovia a investigação e o desenvolvimento de medicamentos órfãos através da atribuição de incentivos à indústria farmacêutica, levou a um aumento significativo de medicamentos com estatuto de órfão, bem como a um notório crescimento do número desta classe de medicamentos disponíveis no mercado.

A aplicação destas legislações constituiu um claro estímulo à investigação e inovação na área das doenças raras, tendo-se assistido, desde então, a um esforço acrescido no desenvolvimento de novos medicamentos e tecnologias bem como da medicina personalizada, acompanhado da constante identificação de novas doenças raras e de um número crescente de ensaios clínicos.¹

Associado a este notável progresso dos medicamentos órfãos, tem-se criado uma verdadeira relação simbiótica entre a indústria farmacêutica, centros de investigação académica e institutos sem fins lucrativos, estando estes na vanguarda na investigação em doenças raras. Criam-se, assim, parcerias com a indústria farmacêutica associadas à investigação no campo das doenças raras, na descoberta de novas moléculas e de novos alvos terapêuticos, reduzindo, dessa forma, alguns custos a empresas farmacêuticas.² De salientar ainda a relação frutífera entre as Autoridades Regulamentares, as associações de doentes e as associações de profissionais de saúde no sentido de desenvolver medidas que orientem as indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de medicamentos direcionados para doenças com sérias necessidades médicas por suprir.

Ainda assim, e de acordo com o relatório da PhRMA³ de maio de 2016, apenas 5% das doenças raras identificadas têm terapêuticas disponíveis, havendo ainda um longo caminho a percorrer para a melhoria das condições de vida destes doentes.

2. DOENÇAS RARAS

Doenças raras são doenças que podem conduzir a um risco de vida ou que são cronicamente debilitantes, afetando não mais de 5 em 10 000 pessoas na União Europeia (UE). Nos Estados Unidos da América (E.U.A.), as doenças raras são doenças que afetam menos de 200 mil pessoas ou, afetando mais de 200 mil pessoas, são doenças das quais não se espera o retorno dos custos de desenvolvimento e comercialização do fármaco após a sua entrada no mercado.⁴

Apesar de ainda não ser consensual a sua definição, o termo de doença ultra-rara começa a ganhar relevância sendo sugerida para doenças com uma prevalência estimada de 1 em 50 000 pessoas.⁵

Estima-se que, em conjunto, haja cerca de 55 milhões de pessoas sofrendo de doenças raras na Europa e nos EUA.⁶ Existem entre 5 a 8 mil doenças raras distintas, afetando 6-8% da população mundial. O número de publicações científicas relativas a estas doenças continua a aumentar, particularmente publicações identificadoras de novas síndromes. Em média, 5 novas doenças são descritas todas as semanas na literatura médica. Ainda assim, a informação existente relativa à maioria destas doenças permanece escassa.

Os sintomas associados a este tipo de doenças podem surgir logo após o nascimento ou durante a infância, como é o caso da atrofia muscular espinhal ou da fibrose quística. Mais de metade das doenças raras manifesta-se durante a idade adulta, como é o caso do glioma e leucemia mieloide aguda. Cerca de 80% das doenças raras têm origem genética.⁷

No último dia do mês de fevereiro de cada ano é celebrado o Dia Mundial da Doença Rara, no qual se organizam inúmeras iniciativas com o intuito de alertar o público em geral e os decisores políticos relativamente ao impacto destas doenças nas vidas dos doentes.⁸

3. MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

3.1. ENQUADRAMENTO LEGAL NOS EUA

3.1.1. O papel da U.S. Food and Drug Administration

Food and Drug Administration (FDA) é a Autoridade Regulamentar do governo federal americano, sendo responsável pela proteção da saúde pública ao assegurar a qualidade, segurança e eficácia de medicamentos de uso humano e veterinário, produtos biológicos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos e produtos emissores de radiação.

A FDA tem um departamento inteiramente responsável pelos medicamentos órfãos, o *FDA Office of Orphan Products Development* (OOPD). A este departamento compete a avaliação e desenvolvimento de produtos (fármacos, produtos biológicos, dispositivos) que se demonstrem promissores no diagnóstico e/ou tratamento de doenças raras. Assim, o OOPD avalia informação científica e clínica submetida pelo promotor de forma a identificar e atribuir o estatuto de medicamento órfão. O OOPD trabalha também de perto com investigadores, organizações profissionais, universidades, agências governamentais, indústria e grupos de doentes em questões relacionadas com doenças raras.

A FDA, através do OOPD, proporciona incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos, o que levou ao aparecimento de 400 novas moléculas e produtos biológicos para o tratamento de doenças raras desde 1983.

O programa de atribuição de estatuto de medicamento órfão (*Orphan Drug Designation Program*) confere o estatuto a fármacos e produtos biológicos que contribuam para um tratamento efetivo e seguro, diagnóstico ou prevenção de doenças raras nos EUA. Um outro programa, o programa de dispositivo de uso humanitário (*Humanitarian Use Device (HUD) Program*), destina-se a dispositivos que possam beneficiar doentes pelo tratamento ou diagnóstico de uma doença que afete menos de 4 mil indivíduos nos EUA.

A OOPD disponibiliza também um programa de incentivo ao desenvolvimento clínico de produtos órfãos (*Orphan Products Grants Program*) que comparticipa ensaios em humanos que testem a segurança e a eficácia de fármacos, produtos biológicos, dispositivos médicos e alimentos em doenças raras.⁴

3.1.2 Obtenção do estatuto de medicamento órfão

Em 1982, o Congresso americano aprovou a *Orphan Drug Act* (ODA), que viria a ser assinada pelo Presidente Ronald Reagan em 1983. Sendo esta uma regulamentação pioneira na área dos medicamentos órfãos, acabou por servir de molde ao Japão, que aprovou a sua regulamentação de medicamentos órfãos em 1993, e à UE, em 1999.²

Em 2013, a FDA emitiu uma norma alterando a Regulamentação de medicamentos órfãos implementada que pretendia clarificar, simplificar e aperfeiçoar o processo de atribuição do estatuto de medicamento órfão. O referido estatuto constitui um estatuto especial para fármacos e produtos biológicos que tratem doenças raras⁹. O ODA prevê ainda a atribuição de uma série de incentivos para o desenvolvimento de medicamentos órfãos potencialmente promissores, que de outra forma não poderiam ser desenvolvidos e aprovados, incluindo fármacos que possam ser mais seguros e efetivos que os já aprovados.⁹

Os promotores que procurem obter o estatuto de medicamento órfão terão de submeter o pedido ao OOPD com a informação requerida no *Code of Federal Regulations* (CFR), capítulo 21, partes 316.20 e 316.21. Este pedido pode ser realizado em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, no entanto, é necessário que a candidatura demonstra a adequabilidade do medicamento (em termos de eficácia e/ou segurança) para aquela doença rara em concreto. De salientar que a atribuição deste estatuto não altera as exigências regulamentares requeridas aquando da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), pelo que a segurança e eficácia do fármaco terão de ser comprovados através de estudos adequados até esse pedido de autorização.⁹ Por este facto, as decisões de atribuição do estatuto de órfão e de AIM estão atribuídas a entidades diferentes pertencentes à FDA. Enquanto que o estatuto de órfão é atribuído pelo OOPD da FDA, a AIM é atribuída pelo *Center for Drug Evaluation and Research* ou pelo *Center for Biologics Evaluation and Research*.¹⁰

Poderá ser submetido um pedido de atribuição de estatuto de medicamento órfão a um fármaco ainda não comercializado, ou para uma nova indicação de um fármaco já comercializado.

No *dossier* submetido, deverá constar:

- uma descrição da doença ou condição rara para a qual o medicamento se destina;
- a prevalência e características da população alvo, devendo o promotor apresentar toda a informação disponível após pesquisa epidemiológica exaustiva;

- descrição do medicamento e a sua relação risco/benefício; um resumo dos dados clínicos e pré-clínicos relativos ao uso do medicamento e indicação proposta;
- uma estimativa do custo de desenvolvimento e distribuição do medicamento bem como uma avaliação de potenciais vendas nos EUA (se possível).

Num prazo máximo de 60 dias, a FDA comunicará ao promotor uma resposta ao pedido submetido. Todos os meses a FDA atualiza a informação pública de todos os medicamentos a que foram atribuídos o estatuto de órfãos.¹¹

3.1.3 Benefícios da obtenção do estatuto de medicamento órfão

Um medicamento órfão é um medicamento que atua no tratamento, prevenção e diagnóstico de uma doença rara, sendo, por isso, medicamentos direcionados para um conjunto populacional restrito, que apresenta condições muito raras.¹²

Nestas circunstâncias, a indústria farmacêutica revelava-se relutante no desenvolvimento destes medicamentos em condições normais, dado que o custo ao implementá-los no mercado não seria coberto pelas respetivas vendas. Nesse sentido, o ODA prevê a atribuição de uma série de incentivos de forma a estimular a investigação nesta área.

Assim, com a obtenção do estatuto de medicamento órfão, o promotor poderá obter os seguintes benefícios:

- 50% de taxa de crédito do custo dos ensaios clínicos realizados nos EUA;
- 7 anos de exclusividade de mercado posteriores à obtenção de AIM;
- assistência protocolar, nomeadamente algumas recomendações escritas fornecidas pela FDA relativas aos ensaios clínicos e pré-clínicos para que sejam realizados e concluídos com sucesso e registado um novo fármaco;
- dispensa de taxas aplicadas pela FDA;
- programas de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos órfãos.^{10,13}

3.1.4 Após obtenção do estatuto de medicamento órfão

Dentro de 14 meses após a data de atribuição do estatuto de medicamento órfão, e, depois disso, anualmente até à obtenção de AIM, o promotor deverá submeter um relatório

para o OOPD da FDA com uma breve referência ao estado de desenvolvimento do medicamento, incluindo um sumário dos ensaios pré-clínicos e clínicos a decorrer, e os já concluídos e um breve resumo dos respetivos resultados. O relatório deverá também incluir uma descrição do plano de investigação a aplicar no ano seguinte e as dificuldades previstas.¹¹

Após aprovação da AIM, o medicamento órfão tem 7 anos de exclusividade de mercado. Durante esses 7 anos, a FDA não concederá uma AIM a outro promotor para a mesma indicação, exceto se:

- for retirado o estatuto de medicamento órfão ao medicamento inicial;
- for retirado o AIM ao medicamento original;
- o promotor do medicamento original o consentir;
- o promotor do medicamento original não conseguir assegurar o seu fornecimento em quantidade suficiente.¹¹

3.2. ENQUADRAMENTO LEGAL EUROPEU

3.2.1 O papel da agência Europeia do medicamento

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) é uma Autoridade Reguladora da UE, sediada em Londres, tendo iniciado a sua atividade em 1995. A agência é responsável pela avaliação científica, supervisão e monitorização de medicamentos desenvolvidos por empresas farmacêuticas para uso na UE, assegurando dessa forma que os medicamentos disponíveis no mercado europeu são seguros, efetivos e de elevada qualidade.¹⁴

No que diz respeito aos medicamentos órfãos, a EMA, através do seu Comité para Medicamentos Órfãos (COMP), é responsável pela avaliação dos pedidos de atribuição do estatuto de medicamento órfão, emitindo um parecer final à Comissão Europeia (CE) que concede ou não o referido estatuto ao medicamento.⁷

A EMA disponibiliza-se a prestar auxílio na preparação do pedido de estatuto de medicamento órfão através das chamadas *presubmission meetings*, que normalmente decorrem por teleconferência.¹⁵ Após a atribuição do estatuto, o promotor beneficia de assistência no desenvolvimento do medicamento, redução de honorários inerentes à submissão da AIM e de 10 anos de exclusividade de mercado a partir do momento da sua comercialização.⁷

A Agência Europeia trabalha também de perto com parceiros internacionais como a *United States Food and Drug Administration (FDA)* e *Ministry for Health, Labour and*

Welfare (MHLW), do Japão, na atribuição do estatuto e na avaliação de medicamentos órfãos e com organizações representativas de doentes com doenças raras, como a *European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS)*.⁷

3.2.2. Obtenção de estatuto de medicamento órfão

O enquadramento legal respeitante à regulamentação de medicamentos órfãos na Europa teve início a 16 de dezembro de 1999, em que o Parlamento Europeu adotou a Regulamentação (EC) No 141/2000, a chamada “*The Orphan Regulation*”, que explicita o procedimento a adotar para a obtenção do estatuto de medicamento órfão, os incentivos para o desenvolvimento e comercialização destes medicamentos e estabeleceu ainda a criação da COMP.

De 2000 a 2006, muitas foram as regulamentações que se seguiram à No 141/2000, clarificando as regras de implementação da referida legislação aplicável a medicamentos órfãos, e determinando que os pedidos de comercialização de medicamentos órfãos devem seguir um procedimento centralizado na UE. No ano de 2006 foi estabelecido o enquadramento legal que permitiu a atribuição de uma autorização de comercialização condicional a medicamentos órfãos e o alargamento da exclusividade de mercado de 10 para 12 anos se for provado que estes medicamentos poderão também ser utilizados em crianças.¹⁶

A regulamentação Europeia é clara na medida em que um medicamento atinge o estatuto de órfão quando não exista nenhum método de diagnóstico, prevenção e tratamento para a condição rara satisfatório ou, caso exista, que o medicamento proposto apresente um benefício significativo para os doentes (Regulamento (EC) No 141/2000, artigo 3). Desta forma, a regulamentação Europeia vai muito além da qualidade, segurança e eficácia normalmente solicitados para outros medicamentos, requerendo que os promotores demonstrem que o medicamento promove um benefício clínico significativo para a população alvo.¹⁷

A realização de uma reunião de pré-submissão entre a Agência e o promotor não é obrigatória, mas, no entanto, é altamente aconselhada pela EMA, no sentido de discutir a informação necessária para que o pedido seja submetido com sucesso. A reunião de submissão é livre de encargos.

A Agência Europeia encoraja ainda a submissão paralela do pedido de estatuto de medicamento órfão a entidades regulamentares fora da UE como a FDA, através da

submissão do formulário comum a estas duas entidades, e à entidade regulamentar japonesa, MHLW.

Após a submissão do pedido, é elaborado um relatório sumário relativo ao pedido, discutido na reunião plenária seguinte da COMP. A COMP poderá adotar uma opinião positiva ou elaborar uma lista de questões e convidar o promotor para uma exposição oral na próxima reunião plenária. Ao 90º dia, a COMP adotará uma opinião que seguirá para a CE para que seja tomada uma decisão final. Se a posição da COMP relativa à atribuição do estatuto de medicamento órfão for negativa, o promotor poderá recorrer ou retirar a sua candidatura.

A CE emitirá uma decisão final num período de trinta dias após a receção do parecer da COMP e, se aprovado o pedido de estatuto, a CE introduzirá o medicamento no registo de medicamentos órfãos na Comunidade Europeia.

Na **figura I** encontra-se esquematizada a sequência de acontecimentos inerentes a uma submissão de um pedido de estatuto de medicamento órfão à EMA.

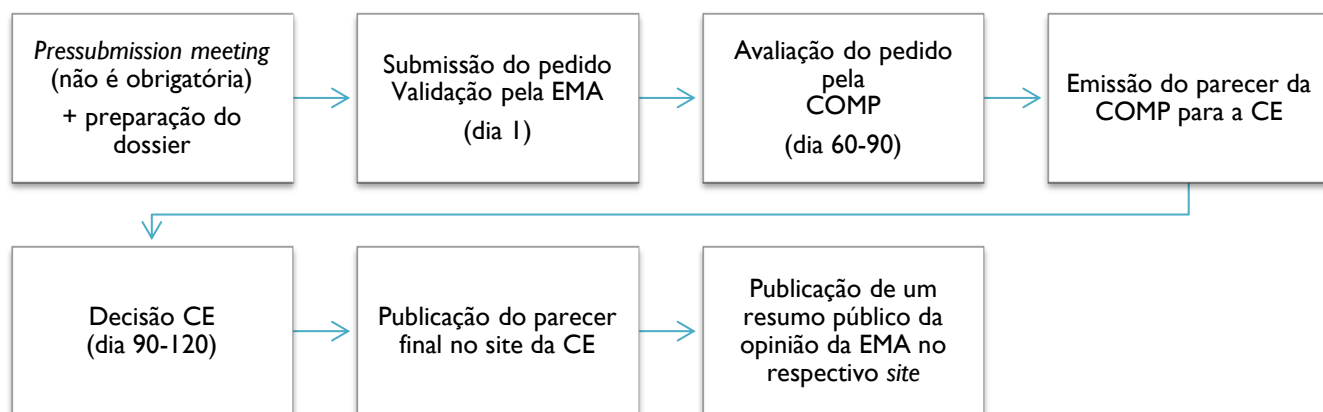


Figura I | Submissão de um pedido de estatuto de um medicamento órfão. (Adaptado de ¹⁵)

O promotor poderá submeter um pedido de estatuto de medicamento órfão à EMA em qualquer fase do desenvolvimento do mesmo. No entanto, o pedido tem de ser submetido antes do pedido de autorização de comercialização. Para suportar o referido pedido de estatuto, serão obrigatoriamente requeridos alguns dados preliminares pré-clínicos e/ou clínicos na doença rara e não em outra.

O pedido de estatuto de medicamento órfão poderá ser realizado para um medicamento cujo pedido de comercialização já tenha sido anteriormente aprovado noutra indicação, se o estatuto for relativo a uma nova indicação terapêutica que seja órfã.

3.2.3. Benefícios da obtenção do estatuto de medicamento órfão

À semelhança do ODA, na UE a legislação aplicável prevê igualmente alguns incentivos para entidades que desenvolvam medicamentos órfãos.¹⁵

Após a atribuição do estatuto de Medicamento Órfão, o promotor beneficia de:

- Assistência protocolar: a EMA providencia apoio científico de forma a otimizar o desenvolvimento e a preparação do *dossier* com a informação regulamentar e estudos requeridos que demonstrem a qualidade, os benefícios e os riscos, para que o pedido de comercialização seja bem-sucedido. A assistência protocolar é fornecida pelo *Scientific Advice Working Party* (SAWP). A EMA oferece, paralelamente, aconselhamento com o organismo de avaliação da tecnologia em saúde (HTA). Este aconselhamento conjunto permite aos promotores receberem *feedback* da informação requerida pelos dois organismos na determinação da relação benefício-risco do medicamento.¹⁸

- Exclusividade de mercado: após a aprovação da AIM, o medicamento órfão beneficia de 10 anos de exclusividade de mercado na UE, durante os quais produtos similares com indicações similares não poderão entrar no mercado. Este período poderá ser alargado por mais dois anos para medicamentos que cumpram um PIP (*Paediatric Investigation Plan*) previamente acordado.

- Redução de honorários: a EMA recorre a um fundo especial da CE, acordado anualmente pelo Parlamento Europeu, para reduzir honorários inerentes a várias operações centralizadas, incluindo submissões de pedidos de comercialização e de alterações após respetiva aprovação, inspeções e assistências protocolares. A redução destes custos é revista anualmente.

- Fundo de investigação da UE: os promotores poderão ter acesso a fundos da UE e de estados-membro e a iniciativas de apoio à investigação e desenvolvimento. De 2007 a 2013 a UE desenvolveu o programa *Seventh Framework Programme for Research and Technological Development* (FP7) que impulsionou a investigação com vista ao futuro desenvolvimento de novos meios de diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças raras.⁷

- Procedimento centralizado: a autorização de comercialização de medicamentos órfãos é avaliada por procedimento centralizado na UE. Tal procedimento permite às empresas efetuarem um único pedido de submissão de autorização de comercialização à EMA, levando a uma só decisão da CE, válida em todos os estados membros.^{15,19}

Pequenas e médias empresas (SMEs) podem beneficiar de mais incentivos aquando do desenvolvimento de medicamentos órfãos, incluindo assistência administrativa e processual por parte da EMA e uma maior redução de honorários.¹⁹

3.2.4. Após obtenção do estatuto de medicamento órfão

Um promotor que tenha conseguido obter o estatuto de medicamento órfão, tem de submeter à Agência um relatório anual sumário relativo ao estado de desenvolvimento do medicamento, abordando os ensaios não clínicos e/ou clínicos em curso, uma descrição do plano de investigação para o ano seguinte, dificuldades existentes e potenciais alterações que poderão ter um impacto no estatuto de medicamento órfão.²⁰

O pedido de autorização de comercialização de medicamentos órfãos é avaliado pelo Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA.

Aquando da submissão do pedido de autorização de comercialização, o promotor terá de submeter um relatório com vista à manutenção do estatuto de medicamento órfão de forma a obter os 10 anos de exclusividade do mercado.

A COMP avalia a manutenção do estatuto de medicamento órfão com base:

- na prevalência da condição a ser diagnosticada, prevenida ou tratada, ou o potencial de retorno de investimento;
- condição debilitante ou perigo de morte;
- a já existência de outros métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento da condição;
- se aplicável, a justificação do benefício da toma do medicamento.²¹

Um medicamento órfão tem uma exclusividade de mercado de 10 anos, pelo que, nesse período, não poderá ser aprovada a comercialização de um medicamento similar. Entende-se por medicamento similar um medicamento com a mesma substância ativa, direcionado para a mesma indicação terapêutica. Apenas poderá ser concedida uma autorização de comercialização de um medicamento similar, para a mesma indicação terapêutica, se:

- a entidade responsável pelo medicamento original assim o consentir ou se é incapaz de fornecer em quantidade suficiente o produto;

- o segundo medicamento for considerado mais seguro e mais efetivo, ou seja demonstrou um benefício significativo para a doença superior.²¹

3.2.5 Acesso a medicamentos órfãos em Portugal

O acesso a medicamentos órfãos é concedido através de um procedimento de autorização especial. Se um determinado medicamento órfão não estiver disponível em Portugal, o hospital onde o doente é acompanhado pode pedir uma autorização especial ao INFARMED, IP. Se o uso for aprovado, o medicamento é fornecido diretamente pela indústria farmacêutica, sem nenhuma comparticipação solicitada ao utente.²²

Um doente que sofra de uma doença rara é portador de um cartão de identificação que agiliza o seu acesso a serviços de saúde e a informação relativa a medicamentos órfãos, e é igualmente importante em casos de emergência.²²

A maioria dos medicamentos órfãos em Portugal é dispensada em hospitais, sendo de salientar que os medicamentos destinados a doenças raras oncológicas são os que maior consumo têm, seguindo-se a terapêutica da polineuropatia amilóidótica familiar, entre outras.

As semelhanças e diferenças inerentes ao enquadramento regulamentar e ao pedido de designação de medicamento órfão nos EUA e na EU encontram-se sumariadas na **Tabela I**.

Tabela I | Comparação entre legislação europeia e americana relativa aos medicamentos órfãos.
(Adaptado de ²³)

	US- FDA	UE- EMA
<i>LEGISLAÇÃO</i>	- ODA 1983 e posteriores atualizações	- Regulamento (CE) n° 141/2000
<i>PREVALÊNCIA</i>	- Menos de 200 000 doentes ou, havendo mais de 200 000, se o custo de desenvolvimento não for recuperável	- Não mais de 5 em 10 000 doentes
<i>INCENTIVOS</i>	- Redução de taxas na submissão da AIM -Assistência protocolar - 50% crédito para realização de ensaios clínicos	- Incentivos financeiros dos estados-membro e da CE (FP7) -Redução de taxas de submissão de AIM - Assistência protocolar
<i>EXCLUSIVIDADE DE MERCADO</i>	7 anos	10 anos (com possibilidade de mas 2 anos se cumprir um PIP)
<i>QUEBRA DA EXCLUSIVIDADE DE MERCADO</i>	- Superioridade clínica - Falta de capacidade do primeiro promotor fornecer o mercado em quantidades suficientes - Consentimento do primeiro promotor	- Superioridade clínica - Falta de capacidade do primeiro promotor fornecer o mercado em quantidades suficientes - Consentimento do primeiro promotor
<i>ASSISTÊNCIA PROTOCOLAR</i>	Sim	Sim, gratuito no caso de SME
<i>INCENTIVOS PARA PEQUENAS E MÉDIAS EMPRESAS</i>	N/A	AIM gratuita e redução em 50% das atividades pós comercialização

4. DESAFIOS NO DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

Muitos são os desafios inerentes ao desenvolvimento de medicamentos para doenças raras devido à longa janela temporal necessária à progressão da doença, ao desconhecimento da sua génese e/ou progressão e à falta de resultados robustos de ensaios clínicos anteriores.²⁴

O acesso aos doentes, o tamanho da população alvo e a sua heterogeneidade (ex: idade, sexo), doentes em tratamento vs. doentes que nunca foram tratados, mutações e idade de aparecimento da doença, são dificuldades acrescidas associadas ao desenvolvimento de medicamentos para doenças órfãs.²

4.1. ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS

É comum o recurso a modelos celulares e animais no estudo de doenças prevalentes, como o *Alzheimer*. No estudo de doenças raras, recorre-se sobretudo a modelos celulares, sendo, para isso, recolhidos fibroblastos da pele dos doentes ou linfócitos, a partir dos quais os investigadores induzem células pluripotentes.² Também é possível introduzir linhas celulares humanas em modelo animal e realizar estudos de avaliação de eficácia, no entanto a extrapolação dos dados obtidos em estudos animais para humanos pode não ser fácil.

4.2. ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos randomizados comuns são difíceis de conduzir no estudo de doenças órfãs, devido:

- à escassez de doentes, devido à baixa prevalência da doença, à falta de divulgação e até devido a uma certa competição de diferentes ensaios clínicos pela mesma população alvo;
- a questões éticas, uma vez que alguns doentes iriam ser tratados com placebo ou com um fármaco comparador menos eficaz, quando um possível fármaco experimental poderia contribuir para um resultado mais favorável em termos de eficácia e/ou segurança.

Assim, em ensaios clínicos em doenças raras, cada doente é sujeito a tratamento com placebo e/ou o fármaco em experimentação (dependendo se se trata de um desenho cruzado ou paralelo, respetivamente). No entanto, a realização deste tipo de ensaios clínicos pode tornar mais difícil a extrapolação de dados devido às variações intra e inter individuais

e devido ao facto de serem realizados poucos ensaios pivotais conducentes à AIM (normalmente apenas um).²

O desenho de ensaios clínicos é um fator essencial no sucesso do desenvolvimento de medicamentos órfãos, sendo uma das causas que, associada à má escolha de *endpoints* (isto é, medições/ observações que refletem eficácia), dificuldades no recrutamento de doentes ou alguma inexperiência da parte do promotor, mais contribui para a falha no pedido de autorização de comercialização destes medicamentos.²⁵

Estima-se que existam entre 5 a 8 mil doenças raras no mundo. Os avanços na genómica, farmacogenómica e epigenética têm conduzido a uma crescente descoberta de novas doenças raras, sendo que cerca de 250 novas doenças são descritas todos os anos. A medicina personalizada, com biomarcadores preditivos de eficácia, tem apresentado um papel importante no desenvolvimento da terapêutica para estas doenças, mas, ainda assim, os medicamentos desenvolvidos até à data encontram-se aquém do número de doenças raras já descritas.²

5. ACESSO AO MERCADO

O processo de desenvolvimento de medicamentos órfãos é muito semelhante ao de medicamentos inovadores. A diferença prende-se com o reduzido número de doentes disponíveis para a realização de ensaios clínicos e o maior apoio prestado pelas Autoridades Regulamentares (*Protocol Assistance*), contribuindo para uma maior celeridade do processo de desenvolvimento do medicamento, nomeadamente na fase clínica.

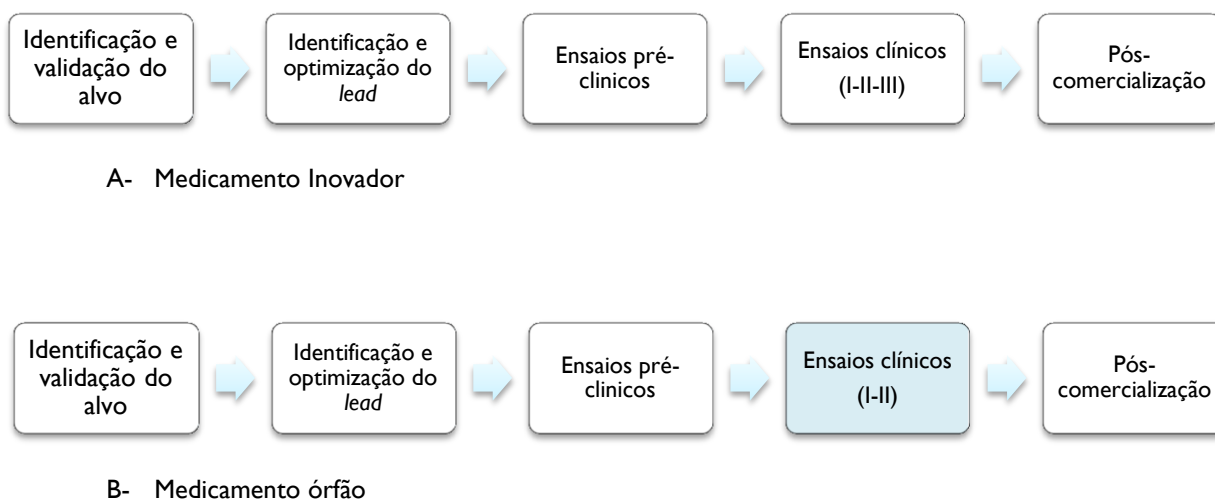


Figura 2 | Diferença entre os processos de desenvolvimento de um medicamento inovador (A) e de um medicamento órfão (B).¹

5.1. PREÇO

O preço dos medicamentos órfãos é uma das questões mais controversas relativas aos medicamentos órfãos.

Os critérios-padrão relacionados com o custo-eficácia de medicamentos, não são, normalmente, aplicáveis aos medicamentos órfãos, considerando os elevados custos de produção destes medicamentos e os baixos ganhos.

Os preços elevados devem-se em parte à elevada taxa de insucesso relativa ao desenvolvimento de medicamentos órfãos e os respetivos custos associados. Desta forma, a indústria farmacêutica procura recuperar o investimento nestes medicamentos através do seu preço, dada a dificuldade em obter o retorno do investimento através do volume de vendas.²

O aumento dos preços verificado deve-se também aos rápidos avanços tecnológicos que têm permitido revelar os mecanismos moleculares de algumas doenças, e que requerem abordagens mais personalizadas que recorrem às mais avançadas tecnologias.⁵

Relativamente ao reembolso destes medicamentos, os decisores políticos procuram determinar um balanço entre os gastos e os ganhos em saúde para um determinado medicamento, de forma a avaliar a relação custo/eficácia e determinar respetivo valor de um medicamento órfão.⁵

A avaliação de preços e o reembolso são muitas vezes dificultadas por incertezas relacionadas com o perfil clínico e evidências do novo tratamento, devido à natureza das doenças raras que dificultam a recolha de dados para que se atinjam os níveis de evidência esperados em doenças prevalentes.¹⁷

5.2. CRITÉRIOS NO ACESSO AO MERCADO

No que toca no acesso ao mercado de medicamentos órfãos, muitas são as sugestões de estabelecimento de um conjunto de critérios que sirvam de base às respetivas tomadas de decisões. Há critérios relevantes a considerar, no entanto, nem todos os medicamentos cumprem os mesmos critérios no mesmo grau, pelo que uma análise multi-criteriosa levaria a uma maior transparência e consistência das decisões tomadas.

Esses critérios abrangeriam a prevalência da doença, existência de alternativas terapêuticas disponíveis, atribuição de novas indicações terapêuticas a medicamentos já existentes no mercado e demonstração de benefício clínico. Um exemplo prático da aplicação destes critérios seria, por exemplo, o ajuste do preço do medicamento à prevalência da doença ou à prevalência de todas as indicações para o qual obteve estatuto de medicamento órfão.²⁶

5.3. ACESSO REAL AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

Na Europa têm-se registado algumas desigualdades no acesso a medicamentos órfãos entre os diferentes estados membros. Estas diferenças podem ser devidas a restrições no reembolso ou no financiamento destes medicamentos por parte dos decisores políticos e/ou por falta de consenso sobre a avaliação dos medicamentos órfãos.

Em causa está a capacidade dos sistemas de saúde assegurarem o acesso dos doentes a medicamentos órfãos enquanto se procura uma relação qualidade/preço de forma a garantir a sustentabilidade financeira a longo prazo.

Dada a magnitude dos desafios dos sistemas de saúde relativos às doenças raras, é importante que os sistemas de estabelecimento de preços e reembolsos destes medicamentos sejam reformulados.¹⁷ De salientar também que começam a ser delineados os primeiros mecanismos de acesso conjunto a medicamentos órfãos na UE.^{27,23}

5.4. ATRIBUIÇÃO DE NOVAS INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS A FÁRMACOS JÁ COMERCIALIZADOS

Determinados medicamentos, que já estejam no mercado para uma determinada indicação, podem ser candidatos, posteriormente, à obtenção do estatuto de medicamento órfão para uma indicação órfã. Esta proposta de uma nova indicação a medicamentos já comercializados oferece uma série de vantagens relativamente a novos fármacos, uma vez que já tendo sido administrados anteriormente, o seu perfil de segurança encontra-se bem definido.

De salientar também que um medicamento nestas circunstâncias, na maioria das vezes, já não se encontra protegido por patente, havendo genéricos disponíveis que podem diminuir o custo da terapêutica.²

5.5. CONTRIBUTOS À INVESTIGAÇÃO EM DOENÇAS RARAS

Doentes com doenças raras têm proporcionado um contributo notável no que toca à investigação destas doenças. Exemplo disso é o desenvolvimento do Ivacaftor, um medicamento destinado a um subgrupo de doentes com fibrose cística portadores de uma mutação num gene.

Uma colaboração estreita entre a comunidade de fibrose cística e a indústria levou à identificação do gene CFTR e respetivas mutações, e consequente desenvolvimento do Ivacaftor.² Em paralelo, a Fundação da Fibrose Cística contribuiu para a realização dos ensaios clínicos, essenciais à aprovação deste fármaco.²⁸

5.6. EVOLUÇÃO DO MERCADO DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

Estudos indicam que no mercado farmacêutico europeu, prevê-se que o impacto dos medicamentos órfãos cresça de 3.3%, registado em 2010, para 4.6% em 2016.

Em França, o impacto orçamental de medicamentos órfãos em 2012 era de 3.1% e espera-se que atinja os 4.9% em 2020. Esta tendência crescente verifica-se igualmente noutros países, sendo que na Suécia espera-se um aumento de 2.5%, verificado em 2012, para 4.1% em 2020; na Holanda registou-se um aumento de 1.1% em 2006 para 4.2% em 2012 e na Bélgica aumentou de 1.9% em 2008 para 4% em 2013.²⁹

Estes dados evidenciam uma clara tendência para o crescimento do mercado dos medicamentos órfãos.²⁹

6. ATUALIDADE E PERSPETIVAS FUTURAS

6.1. ATUALIDADE

6.1.1. EUA

De acordo com o relatório da Associação Americana de Indústrias Farmacêuticas (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*), PhRMA, de maio de 2016, relativo aos medicamentos em desenvolvimento para doenças raras, a FDA aprovou mais de 500 medicamentos órfãos desde a implementação do ODA em 1983, em comparação com apenas 10 antes da sua implementação. Foi ainda aprovado o estatuto de órfão a mais de 3700 potenciais terapias. O mesmo relatório aponta para 560 o número de medicamentos em desenvolvimento para o tratamento de doenças raras, sendo a grande maioria medicamentos para o tratamento do cancro e de doenças genéticas.³

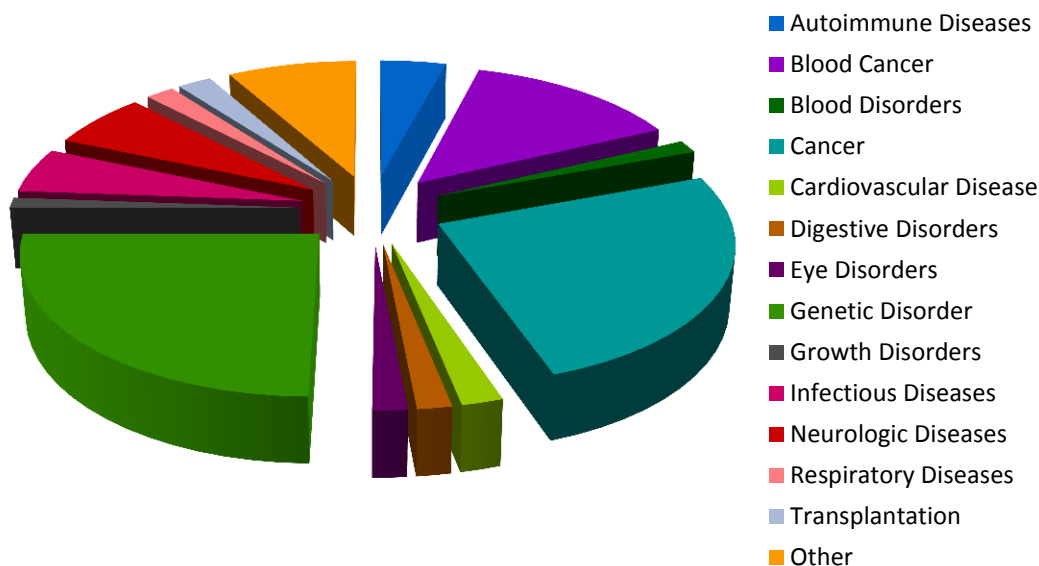


Figura 3 | Áreas terapêuticas dos medicamentos órfãos em desenvolvimento. (Adaptado de ³)

2015 foi um ano excepcional para os doentes que sofrem de doenças raras, sendo que 47% dos novos fármacos aprovados pela FDA se destinam a doenças raras, incluindo terapias para o cancro, fibrose cística e doenças metabólicas. Foram desenvolvidos 8 medicamentos inovadores, sendo estes os primeiros da classe terapêutica respetiva, representando novas perspetivas no tratamento de doenças órfãs. A FDA aprovou ainda 5 novos medicamentos direcionados para a pediatria e 11 novas terapêuticas oncológicas.³

Só no ano de 2015, um quarto das aprovações da FDA relativas a novos fármacos eram destinados a aplicações da medicina personalizada, incluindo graves doenças raras, o que demonstra a notável evolução desta ciência, sendo uma esperança para doentes portadores de doenças raras.³

6.1.2. Europa

O gráfico seguinte, referente ao relatório da CE relativo aos incentivos de apoio à investigação, desenvolvimento e disponibilização de medicamentos órfãos da união europeia e dos seus estados membro²², apresenta as várias áreas terapêuticas dos medicamentos órfãos em desenvolvimento na UE, onde é visível a prevalência de medicamentos oncológicos, seguidos dos neurológicos e dos que atuam ao nível do sistema metabólico.

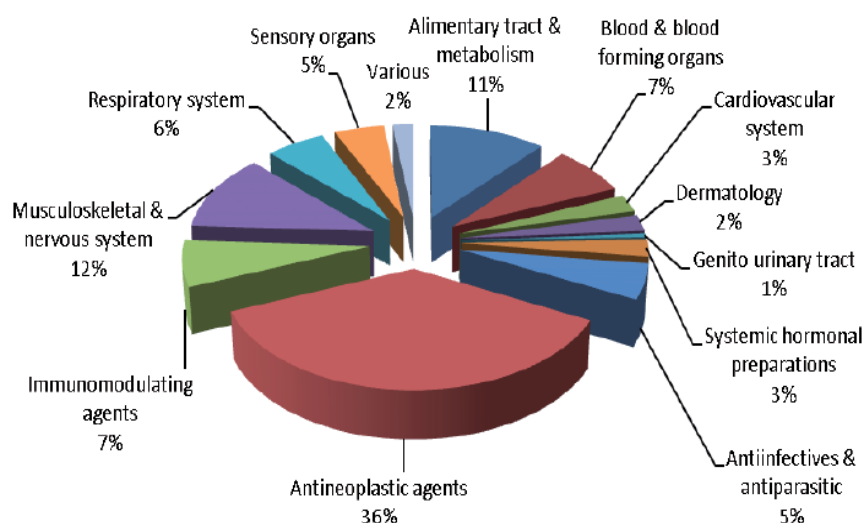


Figura 4 | Distribuição de estatutos de medicamentos órfãos atribuídos por área terapêutica. (Adaptado de ²²)

A regulamentação europeia relativa aos medicamentos órfãos, através dos seus incentivos, tem levado a um notável estímulo ao desenvolvimento de medicamentos para condições raras anteriormente sem qualquer tratamento disponível.

Entre 2000 e 2015 a EMA recebeu cerca de 2 302 pedidos de estatuto órfãos, dos quais 1544 foram aprovados e 1227 continuam disponíveis. Um terço dos pedidos submetidos era relativos a medicamentos oncológicos.

Nos primeiros 15 anos desta legislação na UE, foram solicitadas 951 assistências protocolares, das quais 264 envolveram pequenas e médias empresas e 117 medicamentos tiveram as suas autorizações de comercialização aprovadas.

A UE tem também promovido um forte apoio à investigação em doenças raras e desenvolvimento de medicamentos órfãos, tendo ao abrigo do antigo programa FP7 investido mais de 620 milhões de euros em mais de 120 projetos de investigação.²² O novo programa comunitário Horizonte 2020 também perspetiva a abertura de candidaturas para projetos destinados ao desenvolvimento de novas terapias para doenças raras.

6.2. PERSPETIVAS FUTURAS

6.2.1. Contínua aposta na investigação e desenvolvimento

A evolução das tecnologias de sequenciação genética e o surgimento da medicina personalizada têm facilitado a identificação de doenças raras ainda desconhecidas, bem como a estratificação de doenças prevalentes como o cancro em subtipos raros da doença. Prevê-se, assim, um crescente número de doenças raras e de doentes e, consecutivamente, uma maior procura por soluções terapêuticas.³⁰

Havendo ainda tantas doenças raras sem tratamento disponível, sugere-se um maior debate entre todas as partes envolvidas (desde instituições académicas à indústria, reguladores, profissionais de saúde e doentes) de forma a maximizar a eficácia do acesso à saúde para o máximo número de pessoas e a orientar as empresas em relação a áreas ainda sem terapêuticas disponíveis de forma a focar e a rentabilizar os seus recursos científicos.

Além da investigação fundamental em doenças raras sem tratamento, seria também importante estudar a possibilidade do uso *off-label*, de medicamentos já comercializados, para o tratamento de doenças raras.

Tem sido também provada uma colaboração bem-sucedida entre os vários estados membro relativamente aos medicamentos órfãos. Desta forma, cria-se uma abertura para uma possível colaboração europeia na fase de pós-comercialização destes medicamentos na criação e recolha de dados sobre os benefícios e o valor criado à vida dos doentes, avaliando nesta fase populações maiores que as recrutadas para a realização de ensaios clínicos dos respetivos medicamentos.⁶

6.2.2. Maior envolvimento dos doentes

Muitas são as incertezas por vezes relativas ao benefício clínico de medicamentos órfãos, dada a pequena escala em que os ensaios clínicos são feitos, custo-benefício e a sua viabilidade económica.

Desta forma, e constituindo fontes de informação privilegiadas relativamente à sua doença e ao seu impacto, prevê-se um crescente envolvimento dos doentes, dos seus familiares e seus cuidadores na tomada de decisões relativas a estes medicamentos por poderem contribuir com informação da sua experiência pessoal em qualquer fase do ciclo de vida do medicamento.

Os doentes procuram otimizar a sua participação em ensaios clínicos pretendendo dar um maior contributo no desenho e na definição de resultados mais relevantes dos ensaios clínicos a serem realizados e também procuram se envolver em discussões com as autoridades regulamentares.³¹

6.2.3. Reforma da legislação aplicável aos medicamentos órfãos

Considerando a aplicação do ODA em 1983 e a regulamentação europeia em 2000 relativa aos medicamentos órfãos, as exclusividades de mercado de alguns fármacos começam a expirar e, com isso, novas questões emergem. Em regra, os preços dos medicamentos com estatuto de órfão cuja proteção de mercado entretanto expirou, têm-se mantido elevados, e, em alguns casos, até mesmo subido. Por exemplo, o preço da trintina-Syprine[®], lançada em 1969- usada no tratamento da doença de Wilson, sofreu aumento de preço em 2014 no Canadá, de \$963 para \$13 244 por mês, e nos EUA.

Nesse sentido, muitas são as medidas propostas para evitar preços tão elevados, como, por exemplo, a recente redução de preços proposta nos EUA de medicamentos órfãos que tenham sido desenvolvidos através de financiamento público.³²

Dada a crescente pressão em torno dos preços dos medicamentos órfãos e de outras questões emergentes relativas às regulamentações destes medicamentos, começa a ganhar forma uma possível reforma destas legislações.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de medicamentos órfãos aprovados desde a introdução da legislação, quer norte-americana quer a europeia, que regula os medicamentos órfãos tem sido um estímulo para os doentes que sofrem de doenças raras, para a comunidade científica e médica, para os decisores políticos e para a indústria farmacêutica.

No entanto, considerando o número crescente de doenças raras que têm vindo a ser identificadas, e a quantidade de doentes ainda sem soluções terapêuticas disponíveis, espera-se e necessita-se de uma dinâmica crescente no desenvolvimento e aprovação de medicamentos órfãos, bem como a continuação dos debates em curso relativos ao valor destes medicamentos e aos mecanismos a partir dos quais os sistemas de saúde avaliam, reembolsam e financiam os mesmos.

Considerando as várias doenças raras existentes, individualmente, os doentes são escassos. No entanto, juntos, são cerca de 55 milhões! Se muito foi feito, mais ainda há a fazer para dar esperança e melhorar a qualidade de vida destes doentes.

“Alone We are Rare, Together We are Strong”

-National Organization for Rare Disorders (NORD)

8. BIBLIOGRAFIA

1. GALATI, F.; BIGLIARDI, B. - **The unintended effect of the Orphan Drug Act on the adoption of open innovation.** Science and Public Policy. (2016) 1–9.
2. VOLMAR, Claude-Henry; WAHLESTEDT, Claes; BROTHERS, Shaun P. - **Orphan diseases: state of the drug discovery art.** Wiener Medizinische Wochenschrift. 416 (2016) 1–8.
3. PHRMA - **Medicines in development for rare diseases.** Washington: PhRMA, (09-05-2016). [Acedido em 1 setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.phrma.org/press-release/phrma-and-the-als-association-report-more-than-560-medicines-in-development-for-rare-diseases>.
4. FDA - **Developing Products for Rare Diseases & Conditions.** [Acedido a 8 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/ucm2005525.htm>.
5. SCHULLER, Y.; HOLLAK, C. E. M.; BIEGSTRAATEN, M. - **The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review.** Orphanet journal of rare diseases. 10 (2015) 92.
6. WESTERMARK, Kerstin *et al.* - **European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives.** Nature reviews. Drug discovery. 10:5 (2011) 341–349.
7. EMA - **Medicines for rare diseases.** [Acedido a 1 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000034.jsp&mid=WCOB01ac058002d4eb.
8. NORD - **Rare Disease Day.** [Acedido a 6 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://rarediseases.org/for-patients-and-families/connect-others/rare-disease-day/>.
9. FDA - **Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products.** [Acedido a 8 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm>.
10. ORPHANET - **Orphanet- Orphan drugs in the United States of America** [Acedido a 5 de setembro de 2016]. Disponível em:

[http://www.orpha.net/consor/cgi-](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA#haut)

[bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA#haut.](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA#haut)

11. **FDA - CFR - Code of Federal Regulations Title 21.** [Acedido a 8 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=316>.

12. **EUROPEAN COMMISSION - European Commission- Orphan medicinal products.** [Acedido a 2 de setembro de 2016]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/orphan_drugs/index_en.htm.

13. **MEEKINGS, Kiran N.; WILLIAMS, Cory S. M.; ARROWSMITH, John E. - Orphan drug development: An economically viable strategy for biopharma R&D.** *Drug Discovery Today*. 17:13–14 (2012) 660–664.

14. **EMA - European Medicines Agency - About EMA.** [Acedido a 8 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=.

15. **EMA - Orphan medical product designation.** UK: EMA, 2015. [Acedido a 2 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf.

16. **EMA - European Medicines Agency - Orphan designation - Legal background: orphan designation.** [Acedido a 8 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=Wc0b01ac058061ecb7.

17. **GUTIERREZ, Laura et al. - Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe.** *Orphanet journal of rare diseases*. 10:1 (2015) 53.

18. **S., Mariz et al. - The orphan framework as a new opportunity: An expert opinion.** *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2:11 (2014) 1181–1186.

19. **EMA - European Medicines Agency - Activities after designation - Orphan incentives.** [Acedido a 5 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000

393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017.

20. EMA - **European Medicines Agency - Activities after designation - Annual report on development** [Acedido a 5 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000343.jsp&mid=WC0b01ac058061f018.

21. EMA - **European Medicines Agency - Activities after designation - Marketing authorisation and market exclusivity.** [Acedido a 8 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000392.jsp&mid=WC0b01ac058061f019.

22. EUROPEAN COMMISSION - **Inventory of Union and Member State incentives to support research into , and the development and availability of , orphan medicinal products.** Suécia: EC, (22-02-2016) [Acedido a 3 de setembro de 2016]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf.

23. FRANCO, Pedro - **Orphan drugs: The regulatory environment.** Drug Discovery Today. 18:3–4 (2013) 163–172.

24. KAKKIS, E. D. *et al.* - **Recommendations for the development of rare disease drugs using the accelerated approval pathway and for qualifying biomarkers as primary endpoints.** Orphanet J Rare Dis. 10:1 (2015) 16.

25. LUTZ, Thomas *et al.* - **Novel treatments for rare rheumatologic disorders: analysis of the impact of 30 years of the US orphan drug act.** Orphanet Journal of Rare Diseases. 11:1 (2016) 60.

26. SIMOENS, STEVEN, Dooms M. - **Market access of orphan drugs : one size fits all ?** Hospital Pharmacy Europe. (2012).

27. DERIDDER, R. *et al.* - **Mechanism of coordinated access to orphan drugs.** Orphanet Journal of Rare Diseases. 7:Suppl 2 (2012) A24.

28. LUZZATTO, Lucio *et al.* - **Rare diseases and effective treatments: Are we delivering?** The Lancet. 385:9970 (2015) 750–752.

29. LOGVISS, Konstantins; KRIEVINS, Dainis; PURVINA, Santa - **Impact of orphan drugs on Latvian budget.** Orphanet Journal of Rare Diseases. 11:1 (2016) 59.

30. DOUGLAS, Conor M. W. *et al.* - **Why orphan drug coverage**

reimbursement decision-making needs patient and public involvement. Health Policy. 119:5 (2015) 588–596.

31. MENON, Devidas *et al.* - **Developing a Patient-Directed Policy Framework for Managing Orphan and Ultra-Orphan Drugs Throughout Their Lifecycle.** Patient. 8:1 (2015) 103–117.

32. KONDRO, Wayne - **The fiendish puzzle of health inequities.** CMAJ: Canadian Medical Association journal. 184:13 (2012) 1456–1457.