



Diana Mafalda Patrício Marques

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos Órfãos: Acesso ao mercado e à inovação terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Marta Marcelino, Dra. Maria da Conceição Gouveia e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

*Montagem da capa elaborada por Jorge Laranjeira*  
*Adaptado de: Johnny Christmas, "Global Pharmacy"*

**Diana Mafalda Patrício Marques**

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos Órfãos: Acesso ao mercado e à inovação terapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Marta Marcelino, Dra. Maria da Conceição Gouveia e da Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017

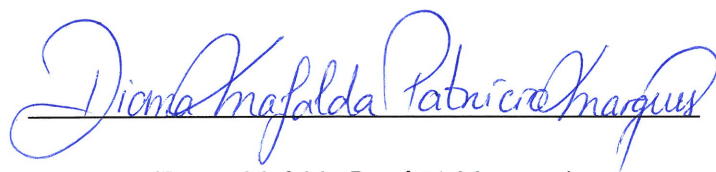


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Diana Mafalda Patrício Marques, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010128153, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Medicamentos Órfãos: Acesso ao mercado e à inovação terapêutica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 7 de setembro de 2017.



(Diana Mafalda Patrício Marques)

**“Sempre há...  
Uma outra amizade, um outro amor, uma nova força.  
Para todo fim, um recomeço.”**

*Antoine de Saint-Exupéry, in “O Príncipezinho”*

## AGRADECIMENTOS

“Começar é fácil. Acabar é mais fácil ainda. Por isso respeito cada vez menos estas actividades. Aprendi que o mais natural é criar e o mais difícil de tudo é continuar. A actividade que eu mais amo e respeito é a actividade de manter. “

*Miguel Esteves Cardoso, in “As Minhas Aventuras na República Portuguesa”*

Neste “acabar” do meu percurso académico, chegou a hora de agradecer a todos aqueles que me fizeram continuar e se mantiveram ao meu lado ao longo de todos estes anos.

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais *Alice* e *Francisco*, pilares da minha existência, por me construírem com todo o amor, esforço e dedicação e pela perseverança que sempre mantiveram nos meus sonhos.

Ao meu irmão *Francisco*, que ao longo dos seus dez anos cresceu a ver-me estudar, agradeço-lhe o facto de existir e a sua genuinidade, que me dá tantos sorrisos!

À minha madrinha *Eufémia da Glória*, exemplo de coragem e resiliência, agradeço-lhe a luz e o carinho com que me tem acompanhado.

Às minhas avós *Eufémia* e *Ester*, pelo colo e ternura que dão à minha vida. Aos meus avôs *Octávio* e *Francisco*, meus anjos, pelo orgulho que sei que estarão a sentir.

Agradeço aos meus amigos *Diana*, *Ana Patrícia*, *Renato*, *Rita (s)*, *Alexandra* e *Em* por nunca me largarem a mão e pelo impulso que sempre me deram.

Agradeço também, às entidades que me acolheram durante os Estágios. À equipa do *INFARMED, I.P.* e da *Farmácia Cruz e Costa* por me ensinarem a desbravar o caminho e pela paciência e simpatia sempre demonstrada.

Por fim, agradeço à minha orientadora Professora Doutora *Carla Vitorino*, pelo contributo e disponibilidade na elaboração deste trabalho.

A Coimbra, à Faculdade de Farmácia, aos seus Professores e Funcionários que sempre me ficarão na memória do coração!

## ÍNDICE

### PARTE I

#### Relatório de Estágio Curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento

LISTA DE ABREVIATURAS .....	11
1. INTRODUÇÃO .....	13
2. MISSÃO DO INFARMED, I.P.....	13
3. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	14
4. ANÁLISE SWOT em <i>Overview</i> .....	14
4.1 (S) <i>TRENGTHS</i> - PONTOS FORTES .....	14
4.2 (W) <i>EAKNESSES</i> - PONTOS FRACOS.....	21
4.3 (O) <i>PORTUNITIES</i> - OPORTUNIDADES .....	21
4.4 (T) <i>HREATS</i> - AMEAÇAS.....	24
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	26

### PARTE II

#### Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS .....	28
1. INTRODUÇÃO .....	29
2. ENQUADRAMENTO DA FARMÁCIA .....	29
3. ANÁLISE SWOT em <i>Overview</i> .....	30
3.1 (S) <i>TRENGTHS</i> - PONTOS FORTES .....	30
3.2 (W) <i>EAKNESSES</i> - PONTOS FRACOS.....	37
3.3 (O) <i>PORTUNITIES</i> - OPORTUNIDADES .....	38
3.4 (T) <i>HREATS</i> - AMEAÇAS.....	40
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	41
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41
6. ANEXOS .....	42
Anexo I – FICHA DE PREPARAÇÃO DO MANIPULADO .....	42
Anexo II – EXEMPLO DE RÓTULO E CÁLCULO DO PREÇO DO MANIPULADO ....	43
Anexo III – CASOS PRÁTICOS DE INDICAÇÃO FARMACÊUTICA (IF) .....	44

## PARTE III

### Monografia “Medicamentos Órfãos: Acesso ao mercado e à inovação terapêutica”

LISTA DE ABREVIATURAS .....	47
RESUMO .....	49
ABSTRACT .....	50
1. INTRODUÇÃO .....	51
2. ENQUADRAMENTO LEGAL DAS DOENÇAS RARAS.....	51
3. CONTEXTO REGULAMENTAR EUROPEU .....	52
4. PROCESSOS REGULAMENTARES: UMA COMPARAÇÃO ENTRE EUROPA, EUA E JAPÃO .....	53
4.1 Procedimento de designação de medicamentos órfãos .....	53
4.2 Após obtenção da designação órfã .....	59
4.3 Revisão e Manutenção da designação órfã .....	60
5. INCENTIVOS AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NA EUROPA.....	61
5.1 Obtenção da designação órfã .....	61
5.1.1 Acesso a financiamento comunitário para I&D.....	61
5.1.2 <i>Scientific advice</i> e assistência ao protocolo .....	62
5.1.3 Isenção e redução de taxas .....	63
5.1.4 Incentivos adicionais para Pequenas e Médias Empresas (PME).....	63
5.1.5 Incentivos a nível Nacional .....	63
5.1.6 Aprovação condicionada e sob circunstâncias excecionais.....	64
5.2 Submissão do pedido de AIM .....	64
5.2.1 Possibilidade de “ <i>accelerated review</i> ” .....	64
5.2.2 Procedimento de autorização centralizado .....	64
5.2.3 Exclusividade de mercado.....	64
6. INCENTIVOS AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NOS EUA E JAPÃO .....	66
6.1 Obtenção da designação órfã .....	66
6.1.1 Acesso a financiamento comunitário para I&D.....	66
6.1.2 <i>Scientific advice</i> e assistência ao protocolo .....	66
6.1.3 Redução de taxas.....	66
6.2 Submissão do pedido de AIM .....	66
6.2.1 Revisão Prioritária .....	66
6.2.2 Exclusividade de mercado.....	67



<b>7. DOENÇAS RARAS EM PORTUGAL: CASOS DE ESTUDO</b> .....	67
<b>7.1 Caso I</b> Designação órfã concedida - Cancro do trato biliar .....	67
<b>7.2 Caso II</b> Medicamento órfão aprovado - Polineuropatia Amiloidótica Familiar .....	70
<b>8. ESTRATÉGIA INTEGRADA PARA AS DOENÇAS RARAS</b> .....	73
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	75
<b>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	76
<b>11. ANEXOS</b> .....	81
<b>Anexo I</b> – FDA'S ORPHAN DRUG MODERNIZATION PLAN – June 29, 2017 .....	81
<b>Anexo II</b> – FDA Orphan Grants Program .....	82
<b>Anexo III</b> – EMA - <i>Overview</i> da designação de medicamentos órfãos desde 2000.....	84
<b>Anexo IV</b> – FDA - <i>Overview</i> da designação de medicamentos órfãos desde 1998.....	85

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Análise SWOT do estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento.....	14
<b>Figura 2</b> – Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.....	30
<b>Figura 3</b> – Principais fases na aquisição do estatuto de medicamento órfão a nível europeu.....	53

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Diferenças nos procedimentos de designação de medicamento órfão na UE, EUA e Japão.....	54
<b>Tabela 2</b> – Procedimento de submissão de pedidos de designação órfã à Autoridade Europeia (EMA).....	56
<b>Tabela 3</b> – Procedimento de submissão de pedidos de designação órfã à Autoridade Americana (FDA).....	57
<b>Tabela 4</b> – Procedimento de submissão de pedidos de designação órfã à Autoridade Japonesa (PMDA, MHLW) .....	59

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio Curricular em Assuntos Regulamentares do Medicamento**

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



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIM</b>	Autorização de Introdução no Mercado
<b>AR</b>	<i>Assessment Report</i>
<b>ASMF</b>	<i>Active Substance Master File</i>
<b>ATC</b>	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
<b>AUE</b>	Autorização de Utilização Especial
<b>BD/BE</b>	Biodisponibilidade/Bioequivalência
<b>CAD</b>	Conselho Administrativo
<b>CAIM</b>	Certificado de Autorização de Introdução no Mercado
<b>CAM</b>	Comissão de Avaliação de Medicamentos
<b>CD</b>	Conselho Diretivo
<b>CESP</b>	Via de submissão de documentação
<b>CMDh</b>	<i>Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human</i>
<b>CMS</b>	<i>Concern Member States</i>
<b>CTS</b>	<i>Communication and Tracking System</i>
<b>DAM</b>	Direção de Avaliação de Medicamentos
<b>DATS</b>	Direção de Avaliação de Tecnologias da Saúde
<b>DCP</b>	Procedimento Descentralizado
<b>DIL</b>	Direção de Inspeção e Licenciamento
<b>DPS</b>	Direção de Produtos de Saúde
<b>eCTD</b>	<i>electronic Common Technical Documentation</i>
<b>EDQM</b>	<i>European Directorate for the Quality of Medicines</i>
<b>EMA</b>	Agência Europeia do Medicamento
<b>EME</b>	Estado Membro Envolvido
<b>EMR</b>	Estado Membro de Referência
<b>FI</b>	Folheto Informativo

<b>GESTPROC</b>	Plataforma de Gestão de Processos de AIM
<b>GIMED</b>	Plataforma de Gestão de Informação de Medicamentos
<b>INFARMED, I.P.</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
<b>Infomed</b>	Base de dados de medicamentos
<b>MRP</b>	Procedimento de Reconhecimento Mútuo
<b>PT</b>	Portugal
<b>QPPV</b>	<i>Qualified Person for Pharmacovigilance</i>
<b>QRD</b>	<i>Quality Review of Documents</i>
<b>RCM</b>	Resumo das Características do Medicamento
<b>RPS</b>	Relatório Periódico de Segurança
<b>SMUH-AIM</b>	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Plataforma de Submissão de Pedidos de AIM
<b>SMUH-ALTER</b>	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Plataforma de Submissão de Alterações aos termos de AIM
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>UAC</b>	Unidade de Avaliação Científica
<b>UEC</b>	Unidade de Ensaio Clínicos
<b>UIM</b>	Unidade de Introdução no Mercado
<b>UMM</b>	Unidade de Manutenção no Mercado
<b>WHOCC- ATC/DDD Index</b>	<i>WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Anatomical Therapeutic Chemical classification system and the Defined Daily Dose</i>

## **I. INTRODUÇÃO**

No meu ponto de vista, pretende-se que o Estágio Curricular seja o *input* para uma abertura de horizontes que vai permitir aos alunos ter uma visão prática e consciencializada de diversas áreas abordadas ao longo do curso. Foi com esta perspetiva que percebi que a oportunidade de poder vir a realizar Estágio na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.) numa das áreas que mais me cativou durante o curso, seria uma excelente possibilidade para colocar à prova conhecimentos adquiridos e vocações idealizadas.

Sei que nas suas mais diversas áreas de atuação, é grande o compromisso que o Farmacêutico estabelece com a saúde. Na área Regulamentar pela visão global que o Farmacêutico detém do ciclo de vida do medicamento, leva a que o mesmo seja introduzido no mercado após uma rigorosa avaliação técnica, que em Portugal (PT) é levada a cabo pelo INFARMED, I.P.

O meu Estágio Curricular teve a duração de três meses e foi coordenado pela Dra. Marta Marcelino, responsável pela Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) do INFARMED, I.P.

O presente relatório visa detalhar as atividades desenvolvidas ao longo do estágio neste Instituto, recorrendo para isso à realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) que caracteriza os pontos internos (Forças e Fraquezas) e os pontos externos (Oportunidades e Ameaças) que o pautaram.

## **2. MISSÃO DO INFARMED, I.P.**

O INFARMED, I.P. sendo um Instituto Público integrado na administração indireta do Estado, é uma entidade dotada de autonomia administrativa, financeira e de património próprio.<sup>1</sup> Este organismo regula e monitoriza os setores do medicamento, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública.<sup>1</sup> Contribui assim, para maximizar os ganhos em saúde e a qualidade de vida dos cidadãos na medida em que garante o acesso a medicamentos e produtos de saúde com qualidade, eficácia e segurança.<sup>2</sup>

O INFARMED, I.P. afirma-se como um organismo de excelência do Estado português, assumindo um papel decisivo na garantia da sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e na utilização eficiente dos recursos públicos em saúde. É o responsável pela monitorização da efetividade das tecnologias, de modo a reduzir os desperdícios e as ineficiências promovendo assim, o desenvolvimento de inovação relevante e com equidade de acesso.<sup>2</sup>

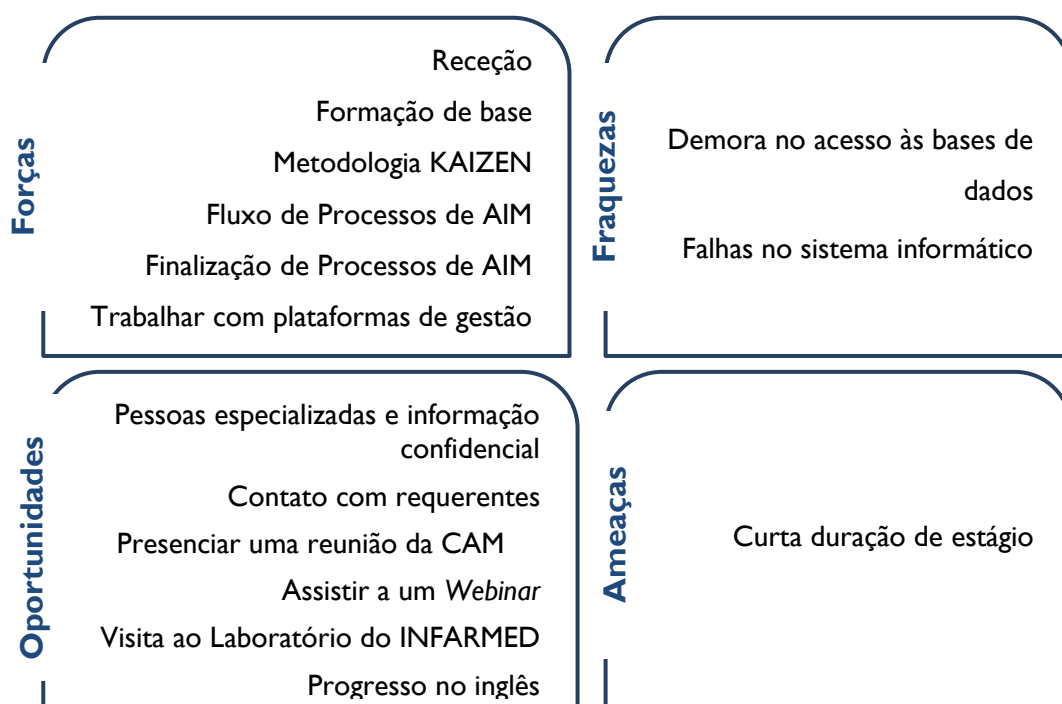
### 3. DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A estrutura organizacional do INFARMED, I.P. abrange dois patamares distintos: **Órgãos** e **Unidades Orgânicas**. A representar os Órgãos, incluem-se, entre outros, o Conselho Diretivo (CD), Fiscal Único, o Conselho Consultivo e as Comissões técnicas especializadas. Como Unidades Orgânicas, salienta-se a DAM, a Direção de Produtos de Saúde (DPS), a Direção de Avaliação de Tecnologias da Saúde (DATS), entre outras.<sup>3</sup>

A Unidade Orgânica, na qual fui inserida para realização do meu estágio foi a DAM. Dentro desta existem quatro subunidades diferenciadas e especializadas por áreas de intervenção, sendo elas: a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), a Unidade de Introdução no Mercado (UIM), a Unidade de Manutenção no Mercado (UMM) e a Unidade de Avaliação Científica (UAC), sendo que esta última é de carácter transversal.<sup>4</sup>

No decorrer destes três meses estive integrada na UIM.

### 4. ANÁLISE SWOT em Overview



**Figura I** – Análise SWOT do estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento.

#### 4.1 (S) TRENGTHS - PONTOS FORTES

##### 4.1.1 Receção

No primeiro dia de estágio fomos acolhidos pelo Dr. José Viana, que nos fez uma visita guiada às instalações, associada a uma breve explicação de todas as Unidades Orgânicas. Também fomos recebidos pelo CD do INFARMED, I.P., demonstrando-se assim, uma enorme cordialidade à nossa chegada.

#### 4.1.2 Formação de base durante a primeira semana de Estágio

Durante a primeira semana de estágio, foi dada uma visão geral acerca do trabalho que é desenvolvido pelas unidades orgânicas da DAM, respetivamente, pela UMM e pela UIM.

No âmbito desta formação, no que diz respeito à UMM, foram transmitidas bases teóricas acerca do Regulamento que rege as alterações de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), Regulamento 1234/2008, bem como informação acerca da tipologia das alterações que os requerentes podem submeter à Autoridade. Sendo assim, percebi que a UMM assegura que as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados são corretamente submetidas, avaliadas e autorizadas/revogadas.<sup>4</sup>

Na UIM, foi-nos explicado que existia uma subdivisão física consoante o tipo de Procedimento de Autorização de Medicamentos. Deste modo, uma sala estava reservada para os Procedimentos Nacionais ou Procedimentos em que PT atua com Estado Membro Envolvido (EME), e outra sala era destinada aos Procedimentos em que PT atua como Estado Membro de Referência (EMR).

Na formação prévia sobre a UIM, foi transmitida informação acerca da legislação aplicável aquando dos Procedimentos de Autorização de Medicamentos de Uso Humano (*Guidelines* do Grupo de Coordenação para DCP e MRP (CMDh), Eudralex – Volume 2A e 2 B, entre outras). Também foram expostos, alguns sites de consulta para pesquisa de informação credível e útil na gestão de procedimentos de AIM tais como, o site da Agência Europeia do Medicamento (EMA), do CMDh, da *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM), da Organização Mundial de Saúde (WHO ATC/DDD Index) e do Infomed.

Ainda durante esta semana de formação, foram abordados os vários tipos de Procedimentos de Autorização de Medicamentos de Uso Humano e as suas diferenças, face ao número de países envolvidos e calendário estipulado. Efetuou-se ainda, uma explicação acerca da organização exigida na submissão de um dossiê e das diversas bases legais associadas aos vários tipos de Pedido e Procedimentos de Autorização de Medicamentos.

Esta formação de base, demonstrou-se assim muito útil para relembrar e assimilar conteúdos, necessários às atividades que viria a desempenhar posteriormente na sala da UIM, que tratava dos Procedimentos de Autorização Nacionais e de PT como EME.



### 4.1.3 Contato com a Metodologia KAIZEN

Na sala em que estive inserida, aplicavam-se as ferramentas KAIZEN, ou seja, a prática da melhoria contínua nas tarefas realizadas pela UIM. Observei que as reuniões diárias às 15h, permitiam às Gestoras de Processo definir métodos consistentes para obtenção de resultados rentáveis, estabelecer pontos de situação de modo a compreender, falar e gerir com base em factos e tomar medidas para resolução de problemas.

Conheci esta nova ferramenta de trabalho, e verifiquei que o exercício diário da melhoria contínua favorece não só o espírito de equipa como torna também a organização mais competitiva.<sup>5</sup>

### 4.1.4 Aprendizagem: O fluxo de Processos de AIM

Após as formações da primeira semana de estágio, iniciou-se uma integração mais aprofundada nos Processos e metodologias desenvolvidas pela UIM. O objetivo da subunidade em que fui inserida era a Gestão e o acompanhamento de Processos de AIM Nacionais/EME, desde a submissão, pelo requerente, do dossiê às Autoridades até à finalização do Processo, que culminava com a emissão do Certificado de AIM (CAIM).

Compreendi que, a Gestão de Processos implicava um método base inerente aos Procedimentos de Autorização Nacionais, Descentralizado (DCP) e de Reconhecimento Mútuo (MRP). Essas ações sequenciais eram faseadas em três etapas, sendo que a primeira etapa correspondia à Validação, a segunda etapa à Gestão/Avaliação e a terceira etapa à Finalização do Processo.

Resumidamente aprendi que, na **Validação** existia uma fase de validação administrativa, onde eram verificados aspetos como o pagamento de taxas e se a documentação tinha sido submetida no formato correto – *electronic Common Technical Documentation* (eCTD) e na plataforma de submissão correta (SMUH-AIM). Posteriormente, havia uma validação técnica, onde era analisado se o tipo de documentação submetida correspondia aquela que era exigida pela Autoridade (Formulário do pedido, CD-ROM com o dossiê do Processo, *Cover letter*) e a base legal do Processo.

Seguia-se então, uma fase de **Gestão/Avaliação** em que o Processo era acompanhado por uma Gestora, cuja função era conduzir a troca e o fluxo de informação entre os Requerentes - Peritos - Autoridades competentes dos EME, de modo a monitorizar-se e rastrear-se todo o Processo. A Gestora de Processo, era ainda a responsável pelo acompanhamento do calendário do Processo, catalogação das *proxy's* de *e-mail*, arquivar e atualizar a documentação no âmbito dos Processos em gestão e preparar os Processos para a Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM), quando aplicável.

A última fase de gestão, correspondia assim à **Finalização do Processo** que se iniciava, após o *terminus* do calendário subjacente ao tipo de Procedimento de Autorização, em simultâneo com a submissão da respetiva Fase Nacional, em cada país, pelo requerente e/ou *holder*.

A visão geral acerca destas três etapas, dada por cada uma das Gestoras, permitiu-me perceber todo o circuito dos Processos e iniciar à Finalização de Processos de AIM em que PT era EME, onde estive alocada até ao final do estágio.

#### 4.1.5 Execução de tarefas: Finalização de Processos de AIM

Quando um Processo de AIM atingia o calendário predefinido, face ao tipo de Procedimento que lhe era subjacente, dava-se início à fase de Finalização desse mesmo Processo com vista à obtenção do CAIM. Para tal, era necessário verificar documentação correspondente à Fase Europeia, caso se tratasse de DCP ou MRP, e de documentação relativa à Fase Nacional, submetida quando se tratava de Procedimentos puramente Nacionais ou aquando da entrada de DCP e MRP para a Fase Nacional.

Relativamente à **Fase Europeia**, aprendi que era necessário em primeiro lugar, identificar qual o n.º do Processo em questão, catalogado da seguinte forma: sigla do país que era EMR/Medicamento de Uso Humano/XXXX/dosagem, por exemplo, PT/H/5330/001-004.

De seguida, procedia à consulta na *proxy* geral de *e-mails* referente aos *Concern Member States* (CMS), dos *e-mails* do Processo em questão e colocava-os na respetiva pasta do Processo em rede. Posteriormente, dava início à verificação de *e-mails* “chave” com documentação relativa a determinadas datas estabelecidas em calendário tais como, no caso de um DCP, os *Assessment Report* (AR) do dia 70, 120, 180 e a carta de *Clock-stop* do dia 105 do Procedimento. Via CESP (via pela qual se submete documentação) ia buscar os comentários que os CMS tinham feito durante esse Procedimento, e nesta fase anexava tudo isto na respetiva pasta do Processo em rede.

Posto isto, iniciava a reunião da documentação que era solicitada pelo INFARMED, I.P. (**Fase Nacional**) para proceder à Finalização do Processo propriamente dita. Para tal, era necessário por exemplo, no caso de um DCP, que ao dia 210 constasse na *proxy* de *e-mails* a submissão da Fase Nacional do Processo pelo requerente e/ou *holder*. Aprendi, qual a documentação necessária para a submissão da Fase Nacional, a qual se encontrava definida na Deliberação 85/CD/2010 e que correspondia aos seguintes tópicos:

- **Formulário do pedido de AIM** atualizado (versão realçada e limpa) com todas as alterações decorridas ao longo do Procedimento;
- **Módulo 3.2.P.I** atualizado;

- **Anexo 5.8** (*Flow-chart*);
- **Textos finais** (Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI), Rotulagem 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup>) aprovados pelo EMR;
- **Traduções integrais em português dos Textos finais**, no prazo de 5 dias, após a finalização do Procedimento. As traduções deviam seguir o modelo QRD (*Quality Review of Documents*), estipulado pelo CMDh, para garantir a qualidade da tradução no que se referia à informação do medicamento;
- **Declaração de conformidade das traduções** ou **Declaração de não-comercialização**;
- **Mock-ups** da embalagem exterior;
- **Indicação das apresentações, para as quais se pretendia atribuição do número de autorização nacional** para cada uma das dosagens, tamanho de embalagens e tipos de acondicionamento;
- **Contato da pessoa responsável pela Farmacovigilância (QPPV) Nacional e Europeia**;
- **Documento “End of Procedure”** onde constava a data de renovação do CAIM.

Quando não estava presente toda a documentação necessária à Fase Nacional, solicitava um pedido de elementos ao requerente e aguardava pela sua resposta. Após a receção da documentação em falta, auxiliava-me da mesma para proceder ao carregamento das bases de dados (GIMED e GESTPROC). Nesta fase, tinha que comparar se a documentação enviada pelo requerente, para a submissão da Fase Nacional, se encontrava harmonizada entre si de modo a que o carregamento das bases de dados fosse o mais completo e claro possível. Quando identificava alguma discrepância, solicitava um pedido de esclarecimento ao requerente.

Procedia ainda, à revisão da tradução dos Textos finais em português, por comparação com os Textos aprovados em inglês, pelo EMR, aquando do fim do Procedimento. Quando propunha alterações aos Textos traduzidos, enviava as mesmas ao requerente sob a forma de alterações destacadas e aguardava pela sua aceitação, ou respetiva justificação caso não concordasse.

Aprendi ainda, que para uma correta Finalização tinha que ter em conta se o Processo em questão possuía ou não alterações submetidas, pelo requerente, após a entrada da Fase Nacional. Caso existissem alterações submetidas via plataforma SMUH-ALTER, devia perceber que tipo de impacto tinham as mesmas no Processo, se essas alterações estavam

apenas submetidas ou já aprovadas e em que países. Se a alteração submetida, já estivesse aprovada e envolvesse PT, deveria incluir a mesma no processo de emissão do CAIM.

Aquando da conclusão das etapas referidas, e com base na documentação submetida na Fase Nacional, procedia então ao carregamento na plataforma GIMED de determinados separadores, nomeadamente:

- **Informação geral do medicamento** (nome do medicamento e sua verificação com base na Deliberação 144/CD/2012, dosagem, forma farmacêutica, classificação quanto à dispensa, via de administração e medicamento de referência);

- **Titular de AIM**;

- **Estado de AIM** (Fase de Pedido ou Fase Nacional);

- **Processo** (Requerente, tipo de Procedimento, base legal, data de renovação do CAIM);

- **Classificações** (*Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)*, classificação farmacoterapêutica);

- **Produtos Farmacêuticos** (composição, dosagem, características organolépticas);

- **Embalagens** (classificação quanto à dispensa, acondicionamento, condições de conservação);

- **Cadeia de Produção** (Fabricante de substância (s) ativa (s), Responsável (s) pela Libertação de Lote, Local (s) de Libertação de Lote, Empresa (s) contratada (s) para estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência (BD/BE));

- **Farmacovigilância** (QPPV Europeu, QPPV Nacional).

Em seguida, procedia ao carregamento do GESTPROC, base de dados que permitia registar os nomes dos Peritos responsáveis pela avaliação das diferentes partes do dossiê do Processo, (Avaliador Clínico, Farmacêutico, BD/BE, Toxicológico/Ecotoxicológico) e as datas de determinados eventos, nomeadamente:

- ✓ Finalização do Processo no EMR;
- ✓ Receção da tradução do RCM;
- ✓ Revisão da tradução dos textos;
- ✓ Comentários ao RCM;
- ✓ Receção da versão final do RCM;
- ✓ Data de envio do Processo ao Conselho de Administração (CAD) para decisão.

Nesta fase final, restava-me apenas emitir o CAIM recorrendo ao GESTPROC e reunir toda a documentação, abaixo indicada, que iria ser enviada ao Diretor da DAM para decisão.

- **“Info”** (Resumo que explicava sucintamente os pontos cruciais do Processo);

- **Rotulagem 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup>** de acordo com o modelo QRD;
- **Declaração de conformidade das traduções;**
- **CAIM** impresso em papel timbrado.

Após o Processo ter sido aprovado pelo Diretor da DAM, este voltava novamente à gestão na UIM, onde efetuava os carregamentos finais das bases de dados. Esses carregamentos correspondiam à inserção da data no GIMED, GESTPROC e CTS (*Communication and Tracking System*) em que tinha sido concedida a AIM em PT. O CTS era uma plataforma de comunicação entre Agências, que reunia o histórico de todo o Processo, permitindo-me perceber de uma maneira fácil e rápida o calendário estipulado, e averiguar em quais dos CMS já tinha sido concedida a AIM.

Realizava ainda, a atualização no GIMED da data a partir da qual passava a existir Farmacovigilância, correspondendo esta à data de aprovação do CAIM.

Por fim, procedia a uma catalogação dos Textos finais para posteriormente serem publicados no Infomed e entregava o dossiê do Processo e os documentos aprovados (CAIM, Textos finais e Rotulagens carimbadas) ao responsável pelo apoio administrativo, sendo que este os remetia para o requerente.

Penso que, a execução desta tarefa durante o estágio foi um enorme ponto forte, permitindo-me uma evolução significativa em termos de conhecimento, em contexto real, dos requisitos da Finalização de Processos de AIM. O constante acompanhamento e apoio das Gestoras de Processo foi crucial ao longo das etapas supracitadas, permitindo-me adquirir autonomia, responsabilidade e uma visão alargada que julgo serem necessárias no futuro.

#### **4.1.6 Aprender a trabalhar em plataformas de gestão e aquisição de competências informáticas**

Após uma formação inicial sobre a utilização das bases de dados de gestão, foi uma constante a sua aplicabilidade nas tarefas diárias como se depreende do ponto supracitado. A compreensão das funções e utilização do SMUH-AIM, SMUH-ALTER, CESP, GIMED, GESTPROC e CTS permitiu-me perceber como é feita a submissão pelo requerente de um dossiê de AIM, como é feita a gestão pelas Gestoras de Processo e de como é realizada toda a comunicação entre as Agências a nível Europeu. Tudo isto levou-me a desenvolver uma maior destreza a nível informático, e ainda aprender procedimentos simples no *Microsoft Word* que auxiliam, por exemplo, a revisão de textos.

## **4.2 (W) EAKNESSES - PONTOS FRACOS**

### **4.2.1 Demora para facultarem o acesso às bases de dados**

A nível informático, a instalação e acesso às bases de dados foi um pouco demorada, o que gerou algum atraso na iniciação das tarefas propostas.

Apenas se conseguiu pleno acesso a todas as funções do GIMED, GESTPROC e *proxy's*, durante a terceira semana de estágio. Contudo, penso que seja algo natural, na medida em que era necessária uma permissão superior para que os estagiários acessem livremente a estas bases que suportam informação confidencial. Entendo portanto, que estas são questões inerentes a procedimentos operativos da própria Instituição e que em nada afetaram o proveito retirado de todo o estágio.

### **4.2.2 Computadores lentos e falhas no sistema informático**

Neste âmbito, apenas tenho a referir que a nível informático existia alguma demora dos computadores aquando do processamento da informação, o que dificultava a execução de determinadas tarefas.

As plataformas informáticas utilizadas por vezes encontravam-se temporariamente indisponíveis. No entanto, a situação resolvia-se facilmente pois a nível da intranet do INFARMED, I.P. podíamos sinalizar esses “acidentes” com diferentes graus de urgência e remetê-los para resolução informática. Após este procedimento, cada pessoa era notificada face à resolução da sinalização por si gerada.

Refiro ainda que, nas últimas semanas de estágio, presenciei à renovação de todos os computadores das várias Unidades Orgânicas do INFARMED, I.P. incluindo, já na última semana, os computadores da UIM, o que veio resolver o ponto fraco mencionado.

## **4.3 (O) PORTUNITIES - OPORTUNIDADES**

### **4.3.1 Contato com pessoas especializadas e informação confidencial**

O estágio no INFARMED, I.P., abriu-me a possibilidade de conseguir adquirir uma visão e uma prática real no contexto regulamentar do medicamento.

As Gestoras de Processo da UIM foram elementos decisivos durante todo o processo de formação. A sua especialização na área aliada à experiência regulamentar, competência técnica e rigor, levou a que o estágio fosse muito produtivo tornando-o numa oportunidade

única. Nestes três meses de estágio, pude aplicar novos conhecimentos e desenvolver capacidades de comunicação e interação em equipa.

O estágio permitiu-me ter a noção da avaliação que é feita pela Autoridade Regulamentar, e neste sentido pude contactar com documentação restrita e confidencial veiculada no dossiê do medicamento, como por exemplo, partes fechadas do ASMF (*Active Substance Master File*) que constam do módulo 3.2.S.2 do respetivo dossiê.

#### **4.3.2 Possibilidade de contato com requerentes**

Como procedia diariamente à Finalização de Processos de AIM era prática comum o contato com requerentes, na maioria das vezes, para solicitar documentação em falta aquando da submissão da Fase Nacional do Procedimento, ou para esclarecer determinadas incoerências identificadas durante Finalização. Por outro lado, os requerentes também comunicavam comigo via telefone ou via *e-mail*, de modo a obterem determinados esclarecimentos a questões colocadas, ou para solicitar uma previsão da data de concessão da AIM para os Processos da sua competência.

Penso que, foi uma excelente oportunidade para perceber a formalidade inerente a este contexto e perceber de que maneira é realizada a comunicação entre Agência Reguladora - Empresa.

#### **4.3.3 Presenciar uma reunião da CAM: A sua dinâmica e funcionamento**

Durante o meu estágio foi-me dada a possibilidade de assistir a uma reunião da CAM, realizando-se esta todas as semanas às segundas-feiras.

Verifiquei que, a CAM é composta por membros de avaliação nas áreas da Medicina, Farmácia, Biologia, Toxicologia e Bioestatística, por membros designados por Instituições (Ordem dos Farmacêuticos e Indústria) e por membros por inerência de funções (Diretores do INFARMED). Para além de uma Direção, um Secretariado Executivo e uma Comissão Coordenadora da Avaliação Técnico-Científica, também integram a CAM, as Sub-Comissões (Eficácia & Segurança, Farmacocinética & Biogalénica e Qualidade), onde são discutidos assuntos de maneira mais aprofundada.

Constatei que, é da competência da CAM avaliar os vários tipos de Procedimentos de AIM, Alterações de AIM, Renovações de AIM, Relatórios Periódicos de Segurança (RPS), Planos de Gestão de Risco, Pedidos de Autorização de Utilização Especial (AUE), entre outros.

Sabendo *à posteriori* da enorme responsabilidade implícita na avaliação de medicamentos, não só a nível Nacional mas também a nível do quadro Comunitário, foi de enorme valor

assistir ao plenário e ter consciência dos diversos pareceres e pontos de vista dos Peritos na análise dos Processos de AIM. Entendi nessa reunião, que numa primeira fase, os Avaliadores da CAM encontram todas as questões que devem ser colocadas à empresa/requerente, e que posteriormente, numa segunda fase, avaliam as respostas enviadas pela empresa e emitem o seu parecer. Verifiquei que, aos Avaliadores eram fornecidos *templates* para emissão do seu parecer, sendo que este podia ser positivo, negativo ou indicar as questões a serem colocadas à empresa/requerente. Os Avaliadores, consoante a sua competência técnica, emitem pareceres clínicos, de qualidade, de BD/BE e de toxicologia/ecotoxicidade.

Apercebi-me ainda de que, quando não há consenso entre Avaliadores é em plenário, por maioria dos votos dos membros presentes, que se emitem recomendações e pareceres que são enviados ao Diretor da DAM, para uma deliberação final que estabelece a decisão final do INFARMED, I.P. face a um determinado Processo.

#### **4.3.4 Assistir a um Webinar**

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de participar num seminário *on-line* sobre “*Os princípios gerais para a revisão das informações de segurança do RCM*”. Estes seminários são promovidos pela EMA representada, neste caso, pelo Grupo de Trabalho do RCM e permitem a participação dos vários CMS da União Europeia.

Durante o seminário foi abordado o que deveriam conter determinadas seções do RCM nomeadamente, as que dizem respeito a aspetos de segurança (seção 4.3, 4.4 e 4.8), e foram debatidos *case studies* da revisão das informações de segurança do RCM após concessão da AIM, e no caso de novas AIM.

Esta experiência permitiu-me presenciar uma sessão informativa que decorreu com a participação de vários países da União Europeia, aprender a interpretar as seções do RCM acima mencionadas, e também treinar a compreensão oral da língua inglesa.

#### **4.3.5 Visita ao Laboratório do INFARMED, I.P.**

No decorrer do estágio, surgiu a possibilidade de uma visita ao Laboratório do INFARMED, I.P. que é membro efetivo dos *Official Medicines Control Laboratories*, coordenados pela EDQM.<sup>6</sup>

Nesta visita, conheci as instalações e os procedimentos utilizados na análise de produtos presentes no mercado Nacional tais como, medicamentos e suplementos alimentares, com o objetivo de assegurar o cumprimento da legislação aplicável.

Fiquei a saber que, é neste Laboratório que se processa a verificação laboratorial de produtos recolhidos pela Direção de Inspeção e Licenciamento (DIL), aquando de ações de



inspeção justificadas por suspeitas de produtos falsificados ou defeitos de qualidade nos medicamentos e outros produtos de saúde.

Constatei que, quando o Laboratório atesta a não conformidade de um produto é emitido um alerta de qualidade, mediante a emissão de circulares informativas publicadas na página eletrónica do INFARMED, I.P.<sup>7</sup>

#### **4.3.6 Progresso no nível de desempenho de inglês**

Dado que, no contexto regulamentar a língua mais utilizada é o inglês, no decorrer do estágio pude praticá-la a nível de escrita e leitura pelo recurso a fontes de informação, revisão de Textos (RCM, FI e Rotulagens) e comunicação com requerentes em inglês.

### **4.4 (T) HREATS - AMEAÇAS**

#### **4.4.1 Curta duração de estágio**

Uma vez que, a duração do meu estágio foi apenas de três meses, não houve tempo suficiente para conseguir contactar com outras subunidades da DAM, nem com outras Unidades do INFARMED, I.P. de modo a conseguir perceber outras realidades.

Sendo assim, um estágio de três meses acaba por ser mais restritivo face a estágios existentes no Instituto com uma maior duração, na medida em que não há tempo disponível para se desenvolver mais competências noutras áreas.

Num futuro, em termos profissionais, isto pode efetivar uma ameaça entre pares aquando da procura de emprego na área regulamentar.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O ciclo de vida do medicamento concretiza-se com a sua comercialização e posterior acesso por parte do doente. Ao longo do seu desenvolvimento, os responsáveis pela sua colocação no mercado bem como as Autoridades competentes, devem assegurar-se de que este cumpre os padrões de qualidade, eficácia e segurança exigidos a nível Nacional e Comunitário.

Ao longo do meu estágio no INFARMED, I.P. constatei que, este Instituto funciona não só como Agente Regulador, mas também como Agente de Instrução aos requerentes de modo a evitar deficiências nos Processos que possam comprometer ou atrasar a concessão de uma AIM. As atividades desenvolvidas no INFARMED, I.P., permitiram-me tomar consciência do que é e do que representa a emissão de um CAIM. Este é um momento de grande responsabilidade, profissional e civil, na medida em que é a “luz verde” que permite a introdução de um medicamento no território Nacional.

Julgo que deste estágio, para além das competências técnicas adquiridas retirei ainda ferramentas de organização individual e de gestão de trabalho em equipa. Terminei assim, parte do meu Estágio Curricular com a certeza de que, nas suas mais diversas vertentes, a profissão Farmacêutica está presente e tem um lugar de destaque no que ao medicamento concerne.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INFARMED, I.P. - **Apresentação**. [Acedido a 11/02/2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
2. INFARMED, I.P. - **INFARMED O Futuro Preparado**. Lisboa: Porto Editora, Setembro 2015
3. INFARMED, I.P. - **Estrutura e Organização**. [Acedido a 11/02/2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>
4. INFARMED, I.P. - **Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)**. [Acedido a 12/02/2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
5. KAIZEN INSTITUTE - **O que é o Kaizen**. [Acedido a 12/02/2017]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>
6. INFARMED, I.P. - **Controlo Laboratorial de Medicamentos**. [Acedido a 04/03/2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/controlo-laboratorial-de-medicamentos>
7. INFARMED, I.P. - **Inspeção**. [Acedido a 04/03/2017]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/INFARMED/entidades/inspecao>

## **PARTE II**

### **Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária**

Farmácia Cruz e Costa



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANF</b>	Associação Nacional das Farmácias
<b>CCF</b>	Centro de Conferência de Faturas
<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>DIM</b>	Delegado de Informação Médica
<b>IF</b>	Indicação Farmacêutica
<b>INFARMED, I.P.</b>	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
<b>IVA</b>	Imposto sobre o Valor Acrescentado
<b>MNSRM</b>	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
<b>PVF</b>	Preço de venda à Farmácia
<b>PVP</b>	Preço de venda ao Público
<b>SEP</b>	<i>Student Exchange Program</i>
<b>SNS</b>	Serviço Nacional de Saúde
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

## I. INTRODUÇÃO

O Estágio Curricular de Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Cruz e Costa, decorreu entre 9 de abril e 3 de agosto de 2017.

O que eu mais desejei aquando da escolha da Farmácia foi que esta experiência me moldasse de maneira positiva, permitindo que no futuro me orgulhe da profissão que escolhi. Ambicionei então, que este estágio me capacitasse a nível profissional e humano, cimentando os conhecimentos adquiridos na Faculdade e abrindo as portas para a verdadeira visualização do papel do Farmacêutico na sociedade.

A Farmácia sendo o rosto mais visível do Serviço Nacional de Saúde (SNS), tornou-se hoje num espaço multivalente, assumindo um posicionamento estratégico na prestação de cuidados qualificados e gratuitos aos cidadãos. É por isso, sinónimo de confiança e proximidade acrescentando valor às restantes intervenções em saúde.

O presente relatório, baseia-se numa análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) do estágio por forma a transmitir os pontos fortes que o caracterizaram, os pontos fracos identificados, as oportunidades que o potenciaram e as ameaças que puseram à prova o seu sucesso.

## 2. ENQUADRAMENTO DA FARMÁCIA

A Farmácia Cruz e Costa é uma das Farmácias pertencentes ao concelho de Coimbra e localiza-se na Rua de Saragoça, na zona da Conchada.

É uma Farmácia relativamente pequena que abrange uma população diversificada e de diferentes estratos socioeconómicos. Os utentes com maior frequência são idosos, seguindo-se os moradores e trabalhadores do bairro, estudantes e ainda alguns utentes estrangeiros de passagem. A Farmácia é constituída por uma equipa de 5 elementos, nomeadamente:

- **Diretora Técnica:** Dra. Maria da Conceição Gouveia
- **Farmacêutica Adjunta:** Dra. Sofia Rosário
- **Farmacêutica:** Dra. Ana Luísa Sousa
- **Responsável pelas encomendas:** Dra. Anabela Gouveia
- **Ajudante Técnico de Farmácia:** Sr. Vítor Martins

### 3. ANÁLISE SWOT em Overview



**Figura 2** – Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.

#### 3.1 (S) TRENGTHS - PONTOS FORTES

##### 3.1.1 Estágio por Etapas

O estágio na Farmácia Cruz e Costa distribuiu-se por três períodos essenciais. Inicialmente, numa **primeira fase**, foi-me dado a conhecer o espaço físico da Farmácia e os locais onde se encontravam armazenadas as diferentes formas farmacêuticas.

Durante este período, procedi à verificação de prazos de validade de produtos incluídos numa listagem emitida pelo programa Sifarma 2000®. Recolhia os produtos cujo prazo de validade expirava no período estipulado e contabilizava o *stock* de existências desses mesmos produtos.

Este procedimento inicial, permitiu-me conhecer os produtos existentes na Farmácia bem como a sua localização. Estabeleci, nesta fase, o primeiro contato com o programa de gestão Sifarma 2000®, na medida em que aprendi a visualizar na ficha do produto a data da sua aquisição, o *stock* existente e a data das vendas efetuadas do mesmo.

A **segunda fase** do estágio decorreu de maneira a aprender a rececionar e conferir encomendas. Chegam todos os dias à Farmácia encomendas diárias da Botelho & Rodrigues, Lda., da Empifarma, da Proquifa e da Plural. Chegam também encomendas mensais que geralmente resultam de compras diretas aos Laboratórios, encomendas instantâneas geradas no atendimento sempre que há ausência de *stock* do produto e encomendas manuais que derivam de um contato telefónico, por exemplo.

Todas estas encomendas são providas da respetiva fatura, documento no qual vem discriminado a quantidade encomendada e fornecida do produto, o preço de venda à Farmácia (PVF), o preço de venda ao Público (PVP), o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e ainda, as bonificações e descontos caso existam.

Nesta etapa, aprendi a dar entrada das encomendas tendo como foco principal a identificação do fornecedor, o número da encomenda a rececionar, validação das quantidades, preços dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), cálculo do preço de Medicamentos Não Sujeitos a Receita médica (MNSRM) e a verificação do respetivo prazo de validade de todos os produtos. Tomei conhecimento de como era realizado o cálculo do preço dos MNSRM, tendo em conta uma margem de lucro para a Farmácia relacionada com a categoria terapêutica do produto e ainda de como eram processadas as notas de devolução de produtos, caso estes chegassem danificados, fossem pedidos por engano ou enviados pelo fornecedor sem serem faturados.

Constatei que, a emissão de notas de devolução implica que as mesmas sejam enviadas aos respetivos fornecedores, assinadas, datadas e carimbadas, juntamente com o produto a devolver. Posteriormente, consoante o caso, os fornecedores podem enviar uma nota de crédito à Farmácia ou proceder à substituição do produto, por exemplo.

Percebi que, o procedimento de receção de encomendas é um dos passos fundamentais para o correto ajuste dos *stocks* da Farmácia às necessidades dos seus utentes, assegurando também que os produtos são vendidos legalmente segundo os preços em vigor.

Após receção das encomendas procedia à sua arrumação por forma farmacêutica e ordem alfabética, nos respetivos lugares e segundo os critérios de “*First Expired, First Out*” e “*First In, First Out*”. A arrumação dos produtos em gavetas deslizantes demonstrou-se vantajosa pelo facto de poder manusear mais atentamente cada produto. Isto implica ficar alerta para as possíveis semelhanças existentes nas embalagens de diferentes medicamentos, evitando-se assim erros de dispensa.

Na Farmácia Cruz e Costa são geradas duas encomendas diárias por dia, mediante as vendas realizadas e o *stock* mínimo e máximo estipulado na ficha de cada produto. Posteriormente, estas propostas são analisadas por parte de um operador que ajusta a encomenda às necessidades reais da Farmácia e escolhe os fornecedores mais favoráveis. Embora nunca tenha realizado esta tarefa, assisti várias vezes à sua execução tendo tido oportunidade para esclarecer qualquer dúvida.

No *terminus* desta segunda fase, adquiri acima de tudo um conhecimento mais aprofundado dos produtos e da sua gestão no *backoffice*. Isto permitiu-me, por exemplo, ganhar maior destreza a correlacionar o nome comercial dos medicamentos com a sua



Denominação Comum Internacional (DCI), o que se demonstrou um ponto essencial para a etapa subsequente.

A **terceira fase** do estágio iniciou-se com a observação de atendimentos realizados pela equipa, de maneira a adaptar-me à metodologia de dispensa do Sifarma 2000® e conseguir um primeiro contato com os utentes da Farmácia.

Neste período, foi-me explicado o procedimento de dispensa dos vários tipos de receitas em circulação bem como os passos fulcrais de um atendimento. Desde logo me elucidaram acerca da abordagem correta a ter com o utente, da postura de escuta ativa que deve estar presente durante todo o atendimento e de como interpretar e validar uma prescrição médica.

Atualmente, existem as receitas médicas manuais, as receitas eletrónicas e as receitas eletrónicas sem papel, designadas também por receitas desmaterializadas.

As receitas manuais, embora em menor número, ainda surgem aquando de prescrições ao domicílio ou falência informática. Neste tipo de receitas há que ter em conta uma validação inicial que recai sobre a legalidade e formalidades inerentes à prescrição, por exemplo, é necessário o tamanho das embalagens vir mencionado por extenso, o plano de comparticipação do utente assim como os despachos referentes a comparticipações especiais devem vir assinalados e a receita deve estar assinada pelo Médico prescritor. A receita é posteriormente aviada e no seu verso é impressa a medicação que foi dispensada e faturada ao utente, requerendo-se ainda uma assinatura do mesmo.

Contudo, a grande maioria das receitas atuais são receitas eletrónicas sem papel. Este modelo de receita permite a prescrição simultânea de diferentes tipos de medicamentos, ou seja, na mesma receita poderão vir prescritos fármacos comparticipados e não comparticipados naquilo que se designa por “diferentes linhas de prescrição”.<sup>1</sup>

A desmaterialização da receita permite que a mesma seja dispensada de maneira mais segura e eficaz, visto que é necessário um “código de acesso” individual, fornecido ao utente, que “puxa para a venda” os medicamentos a serem dispensados na Farmácia. Este tipo de receitas inclui também um “código de direito de opção” que salvaguarda o direito de escolha do utente pelo medicamento genérico e/ou medicamento de marca.<sup>1</sup>

Constatei que, a dispensa deste tipo de receitas traz vantagens inquestionáveis para o Farmacêutico, na medida em que o processo de legibilidade da receita, validação dos medicamentos prescritos e inserção de planos de comparticipação é automaticamente realizado por meio eletrónico, o que agiliza e diminui o erro humano no ato da dispensa. Este processo leva a que o Farmacêutico desempenhe as suas atividades de uma maneira

mais segura, ganhando também mais tempo para se centralizar no utente durante o atendimento.

Nem todos os utentes da Farmácia Cruz e Costa se encontravam familiarizados com este novo modelo de prescrição, o que lhes suscitava uma grande ansiedade sobretudo quando a receita vinha no telemóvel. Envolvida pela relação de proximidade e confiança que os utentes depositam nesta Farmácia, julgo que aprendi com a equipa a desenvolver formas de comunicar simples e perceptíveis de maneira a conseguir esclarecer e tranquilizar os utentes face a este novo modelo de receita. Como estas receitas ficam na posse do utente, muitas das vezes aliava a essa vantagem o fato de poderem levantar os medicamentos um de cada vez, em datas distintas e em diferentes estabelecimentos conforme as suas necessidades.

Notei ainda que, surgem diariamente na Farmácia as receitas eletrónicas. Estas requerem um procedimento de dispensa e validação em tudo igual às receitas manuais, distinguindo-se destas pelo facto da prescrição ser feita recorrendo a um computador. Comparativamente às receitas manuais, as receitas eletrónicas estão associadas a um guia de tratamento que deve ser entregue ao doente no ato da dispensa.

Julgo que a repartição do estágio por diferentes etapas permitiu-me evoluir passo a passo, o que culminou com o *ex-libris* mais visível da Farmácia: o atendimento ao público.

### **3.1.2 Valência Bioquímica**

A Farmácia Cruz e Costa possui serviços diferenciados de prestação de cuidados de saúde, tais como a medição da pressão arterial, peso, glicémia, colesterol total e triglicéridos. Estes serviços são prestados no Gabinete de Utente, o que proporciona um aconselhamento individual calmo e confortável.

Foi-me dada uma explicação pela Dra. Ana Luísa acerca do funcionamento dos aparelhos, precauções a tomar e valores de referência de cada parâmetro a ser avaliado.

Inicialmente, presenciei à execução de cada um dos respetivos testes, de modo a familiarizar-me com a técnica e com os utentes. Posteriormente, numa fase mais avançada do estágio, comecei a realizar estes serviços sempre que os mesmos eram solicitados. Ao desempenhar estas funções pude desenvolver uma maior proximidade com os utentes e ganhar desenvoltura para transmitir claramente a informação.

Procedia ao registo dos valores no desdobrável de usuário do utente e sempre que os mesmos se encontravam fora dos valores de referência, tentava perceber o historial do doente, que tipo de medicação tomava e se era recorrente a obtenção desses valores. Caso fosse pertinente, sugeria medidas não farmacológicas e de promoção à adesão terapêutica.

### **3.1.3 Única estagiária**

O facto de ser a única estagiária em Estágio Curricular na Farmácia, permitiu-me usufruir da exclusividade e disponibilidade da equipa para tirar dúvidas e auxiliar na realização das tarefas. Desde o início até ao fim do estágio, todos, sem exceção, se demonstraram recetivos e flexíveis para me explicar e orientar naquilo que fosse necessário.

Considero portanto, que esta é um das maiores forças do meu estágio na medida em que houve tempo e coordenação para que a minha aprendizagem se desenrolasse da melhor maneira possível.

### **3.1.4 Equipa multifacetada**

A Farmácia Cruz e Costa é constituída por uma equipa muito unida e que cultiva um espírito de companheirismo e entreatuda muito forte. Apesar da discrepância de idades entre os membros da equipa, todos possuem um lugar ativo e de destaque na Farmácia que é agradavelmente reconhecido pelos seus utentes mais fieis.

Muitas das tarefas realizadas na Farmácia são partilhadas e rotativas. Contudo, a aquisição e receção de encomendas são exemplos de algumas tarefas exclusivas de determinados membros. Esta diversidade da equipa fortaleceu o meu estágio, na medida em que me permitiu observar quais as características individuais de cada membro, que tornavam o seu desempenho diferenciado do dos seus pares. Aprendi assim, com cada um deles a desenvolver o exercício, e também a empatia e sensibilidade tão fundamentais num espaço de saúde como é a Farmácia.

### **3.1.5 Proximidade com os utentes**

A Farmácia Cruz e Costa, embora inserida num contexto citadino, distingue-se de muitas outras pela enorme fidelização da maior parte dos seus utentes. Apercebi-me desde logo que, muitos deles já eram clientes assíduos desde há cerca de vinte ou trinta anos e que acompanharam a Farmácia mesmo quando esta mudou de instalações. Por isso, a história desta Farmácia é a soma das histórias de muitos dos seus utentes.

Desta simbiose resulta um excelente protótipo da relação Farmacêutico-Doente. Devido à confiança depositada na Farmácia e nos seus funcionários, os utentes receberam-me com enorme amabilidade e demonstraram paciência face à pouca experiência no atendimento, encorajando-me muitas das vezes. Claro que, inicialmente, alguns doentes como já tinham laços de fidelização tão enraizados com certos funcionários não estavam tão abertos ao meu atendimento.

No entanto, penso que de uma maneira geral este ponto refletiu-se mais no meu estágio como uma força positiva, na medida em que consegui aprender a contornar as situações em que me era mais difícil abordar o utente, ao mesmo tempo que adquiria agilidade e autonomia com os utentes mais acessíveis de modo a melhorar a cada atendimento.

### **3.1.6 No atendimento: Pedido de produtos no *Gadget***

Quando num determinado atendimento era solicitado um medicamento e/ou produto de saúde que não constava do *stock* da Farmácia procedia, no momento, à realização de um pedido do produto aos armazenistas pelo *Gadget*.

A Farmácia Cruz e Costa auxilia-se das plataformas dos armazenistas com quem trabalha para requerer produtos específicos a qualquer hora do dia. Estes produtos são posteriormente enviados à Farmácia, juntamente com a encomenda diária do fornecedor em questão e no horário desta.

Aprendi a fazer pedidos pelo *Gadget* e a decidir em qual dos armazenistas adquiria o produto, mediante o PVF mais favorável e o horário da entrega mais conveniente. Saber realizar esta tarefa, permitiu-me ganhar maior segurança e flexibilidade nos atendimentos, visto que conseguia ir ao encontro das necessidades do utente mesmo que a Farmácia não dispusesse do produto no momento.

### **3.1.7 Gestão de devoluções**

Durante o estágio, procedi à gestão de devoluções de produtos cujo prazo de validade tinha sido ultrapassado ou era demasiado curto. A devolução de produtos aos fornecedores é uma oportunidade para redefinir *stocks* e estabelecer mínimos e máximos do produto.

Apercebi-me de que, o procedimento de ajuste de *stocks* permite que a Farmácia tenha um maior controlo nos seus produtos face à maior ou menor rotatividade destes. Aprendi também, que uma gestão correta das devoluções evita a realização de quebras de produtos, que resultam em perdas financeiras para a Farmácia.

### **3.1.8 Fecho da faturação mensal**

Após uma correção e verificação do receituário mensal, as receitas são organizadas por organismo de participação e separadas por lotes. As receitas manuais e eletrónicas são ordenadas por lotes de trinta receitas enquanto que as receitas sem papel, verificadas tacitamente pelo sistema, são organizadas mediante os seus subsistemas num lote único e de tamanho variável.

Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar o fecho da faturação correspondente ao mês de junho e julho. Verifiquei que, no separador Gestão de Lotes por faturar do Sifarma 2000® é onde consta todo o receituário a ser faturado respeitante a esse mês.

Para um determinado subsistema a ser faturado é emitido um **verbete** de identificação de lote, uma **relação resumo de lotes**, a **faturação das dispensas de medicamentos** desse mês e ainda uma **guia de fatura** (apenas requerida para o subsistema do SNS). Compreendi que, existem subsistemas designados por “organismos mãe” que incluem outros organismos, por exemplo, o organismo 01 respeitante ao SNS inclui o organismo 48, DS e 99X assim como, o organismo 11 inclui os organismos M9 e M97.

O ciclo termina com a faturação respeitante ao SNS recolhida pelos correios e enviada para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). É requisito necessário para este subsistema, enviar a fatura das dispensas de medicamentos desse mês, por *e-mail*, para a Associação Nacional das Farmácias (ANF). A faturação referente aos restantes organismos de participação é enviada diretamente à ANF até ao dia 10 do mês seguinte, responsabilizando-se esta pelo seu reenvio às respetivas entidades.

Aprendi ainda, a fechar a faturação relativa aos Psicotrópicos e Estupefacientes. Neste caso, é necessário listar as saídas mensais destes medicamentos bem como fotografar as receitas manuais que os contiverem e enviar esses documentos para o INFARMED, I.P.

### 3.1.9 Dia de Serviço

Realizei um dia de serviço e constatei uma notória variabilidade de pessoas e atendimentos. Neste dia, pude lidar com diferentes situações que não eram recorrentes no dia-a-dia da Farmácia e praticar aconselhamentos em áreas mais específicas nomeadamente, na área da proteção solar.

Constatei que, nesse dia aumentou a afluência de pessoas à Farmácia que solicitavam medicamentos sem receita médica prévia nomeadamente, antibióticos e benzodiazepinas. Nestes casos, tentava sensibilizar os utentes das especificidades daquela medicação e o porquê da necessidade de receita médica prévia. Com esta experiência pude refletir verdadeiramente acerca da importância do Farmacêutico como Agente de Saúde naquilo que é o uso racional do medicamento.

## **3.2 (W) EAKNESSES - PONTOS FRACOS**

### **3.2.1 Áreas diminutas na Farmácia: Puericultura e Cosmética**

Como a Farmácia Cruz e Costa apresenta uma população maioritariamente idosa, os *stocks* existentes estão mais direcionados para cobrir as necessidades dessa faixa etária.

No que diz respeito à área de Puericultura, embora existam algumas referências na Farmácia, esta não representa uma importante vertente de negócio, pelo que, não é tão trabalhada a nível de *marketing* e vendas pela equipa. A nível de Cosmética estavam presentes determinadas marcas e dentro destas apenas algumas referências dos produtos com maior rotação.

Penso que este será um ponto fraco a consignar, na medida em que gostaria de ter adquirido mais formação neste âmbito e não existiam muitas oportunidades de aprender com casos práticos os aconselhamentos a prestar nestas duas grandes áreas.

### **3.2.2 Balcão de Atendimento**

A Farmácia Cruz e Costa possui uma sala de atendimento ampla, luminosa e acolhedora. Contudo, apresenta um balcão de atendimento contínuo que apesar de ter espaços individualizados apenas dispõe de dois computadores de trabalho. Muitas vezes, em horas de maior afluência de pessoas e para evitar tempos de espera prolongados, era necessário recorrer aos computadores do espaço interior da Farmácia para realizar o atendimento.

Embora esta atuação fosse sempre uma medida de último recurso por parte de toda a equipa, penso que foi uma situação menos vantajosa do estágio, pois impedia-me de estabelecer uma comunicação rápida e direta com o utente, o que por vezes complicava e demorava ainda mais o meu atendimento.

### **3.2.3 Conferência do receituário**

No final de uma venda com receita médica manual ou receita eletrónica é impresso no verso da receita, entre outros itens, o número da receita, o lote desta, a medicação dispensada ao utente, o organismo de comparticipação e o PVP de cada um dos medicamentos. Neste tipo de receitas é requerida a assinatura do utente e posteriormente estas são carimbadas, datadas e rubricadas pelo funcionário que realizou o atendimento. As receitas médicas manuais e eletrónicas, contrariamente às receitas sem papel, necessitam uma correção antes do fecho do receituário mensal, para detetar e retificar possíveis erros que inviabilizam a comparticipação e levam à devolução da receita à Farmácia.

Embora tivesse realizado o fecho da faturação mensal, não tive a possibilidade de proceder à correção e conferência de receitas manuais e eletrónicas. Penso que, este poderia ter sido um ponto exequível numa das fases do estágio, de maneira a que no período do atendimento conseguisse estar mais alerta para os possíveis erros ao colocar as diferentes exceções e planos de comparticipação destas receitas.

### **3.3 (O) PORTUNITIES - OPORTUNIDADES**

#### **3.3.1 Formações de vários âmbitos**

Durante o estágio, tive a oportunidade de assistir a formações de várias áreas proporcionadas pelos Delegados de Informação Médica (DIM) na Farmácia e também fora desta. A nível de formações dadas pelos DIM na Farmácia, saliento a formação da Bioativo<sup>®</sup> sobre o Bioativo<sup>®</sup> crómio e a formação sobre os fixadores Corega<sup>®</sup>, mais precisamente sobre o novo produto Corega<sup>®</sup> proteção gengivas.

Saliento ainda, a formação de equipa dada pela Dra. Ana Sousa sobre Ostomia. Nada sabia sobre esta temática e pude aprender os vários tipos de ostomias existentes, os materiais e acessórios utilizados nestes doentes (sacos, placas, pastas) e os cuidados farmacêuticos que se podem prestar a este nível.

Menciono também, a formação da La Roche Posay<sup>®</sup> sobre a gama de proteção solar Anthelios<sup>®</sup>, onde se aprofundaram aconselhamentos dermocosméticos direcionados aos vários tipos de pele e as novidades da marca. Nesta vertente, participei também em formações da Avène<sup>®</sup> e Vichy<sup>®</sup> acerca de todas as gamas e referências comercializadas por cada uma das marcas.

Tenho consciência de que, o facto de ter realizado o estágio em Coimbra me permitiu assistir a um maior número de formações, o que se tornou muito útil para melhorar a minha competência técnica, acrescentando também mais qualidade aos meus atendimentos.

#### **3.3.2 Curso online Servier<sup>®</sup>**

A equipa da Farmácia, deu-me a oportunidade de poder realizar uma inscrição num curso *online* grátis proporcionado pela Servier<sup>®</sup> em associação com a Ordem dos Farmacêuticos. Este curso era constituído por seis módulos e incidia sobre a “*Comunicação ao Utente e as Vendas Associadas*”.

Abriu-se assim uma oportunidade de melhoria, naquilo que é o estabelecimento de uma comunicação clara, objetiva e perceptível para o utente, aliada à aprendizagem de técnicas úteis de *merchandising* e *cross-selling*.

### **3.3.3 Utilização do Laboratório: Realização de um manipulado**

Embora a realização de manipulados não seja uma prática diária na Farmácia Cruz e Costa, durante o meu estágio, surgiu essa possibilidade. Preparei um creme cujo método de manipulação consistiu na incorporação do pó de ácido salicílico numa mistura de Dermovate® (creme) com vaselina.

A Dra. Sofia Rosário, auxiliou-me nesta tarefa e elucidou-me de todas as instruções de trabalho requeridas para manipulação. Em primeiro lugar, procedi à visualização das fichas de segurança das substâncias ativas a utilizar, onde constavam os parâmetros de identificação do fabricante, lote, propriedades físico-químicas, estabilidade e reatividade das matérias-primas. Posteriormente, iniciei a manipulação propriamente dita que assentou em cinco fases cruciais nomeadamente, a verificação da área e dos materiais laboratoriais necessários, a preparação do creme usando o método da diluição geométrica, a verificação das características organolépticas e quantidade de manipulado, o acondicionamento em boião e elaboração da rotulagem, finalizando-se com o cálculo do preço e determinação do respetivo prazo de utilização do produto. Preenchi ainda, a ficha de preparação do manipulado em questão, arquivando-a juntamente com a receita no seu verso, (Anexo I e Anexo II).

Saliento que, durante o estágio utilizava ainda o laboratório para reconstituir pós para suspensão oral, na sua maioria antibióticos, como é o caso do Clavamox®.

### **3.3.4 Cartão Saúde**

O cartão Saúde, pertencente às Farmácias Portuguesas, permite acumular pontos na compra de medicamentos e produtos de saúde, podendo estes ser trocados por produtos constantes num catálogo de pontos ou por vales de dinheiro que podem ser descontados na conta da Farmácia.<sup>2</sup>

Tive a oportunidade de perceber o funcionamento deste cartão, aprendendo a realizar vales e a rebater os pontos por produtos. Apercebi-me que, este cartão era bem aceite pela maioria dos utentes, ajudando-me a estabelecer relações de confiança durante os atendimentos.

### **3.3.5 Estágio Student Exchange Program (SEP)**

Durante o meu estágio a Farmácia acolheu, durante 15 dias, um aluno de SEP sul coreano. Foi uma oportunidade única, que para além de me permitir treinar a comunicação em inglês me levou a descobrir as diferenças e semelhanças entre a Farmácia portuguesa e a



Farmácia sul coreana. Foi uma experiência divertida que deu dinamismo e resiliência a toda a equipa da Farmácia.

### **3.4 (T) HREATS - AMEAÇAS**

#### **3.4.1 Prescrição por DCI versus Nome Comercial**

Uma das principais ameaças com que me deparei durante o estágio foi a dificuldade em associar os princípios ativos aos nomes comerciais dos medicamentos. No atendimento era frequente os utentes referirem um determinado nome comercial e perguntarem-me para que servia aquele medicamento. Como no momento não visualizava logo o ativo do medicamento, tinha que recorrer ao Sifarma 2000® para me auxiliar, o que por vezes refletia alguma insegurança e hesitação da minha parte gerando-se incerteza e receio nalguns utentes.

#### **3.4.2 Falta de confiança no aconselhamento**

Em situações mais específicas que requeriam um aconselhamento técnico mais experiente tais como, por exemplo, tosses e reações alérgicas oculares sentia necessidade de confirmar com os colegas qual a cedência mais correta. Penso que, como ainda sinto alguma falta de confiança e lacunas nalgumas áreas, isto poderá ter constituído uma ameaça ao meu desempenho, na medida em que não detive a autonomia desejável em todos os atendimentos.

#### **3.4.3 Receitas médicas manuais**

Existem ainda casos, em que aparecem receitas manuais na Farmácia com uma caligrafia impercetível, o que aumenta a probabilidade de erro na cedência de medicamentos. No meu caso, constatei que a junção de receitas manuais com caligrafias dúbias associada à pouca prática de nomes e dosagens comercializadas exprimiram uma ameaça ao meu exercício, pois aumentavam significativamente a possibilidade de erro na dispensa.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio em Farmácia Comunitária é a ponte que liga os bancos da Faculdade a uma das realidades mais comuns da profissão Farmacêutica. Ao longo desta viagem, muitos foram os conhecimentos adquiridos e grande foi a expectativa de os colocar em prática. Penso que, de uma maneira geral, a multivalência intrínseca ao Curso nos capacitou com as ferramentas base para progredir no futuro. Contudo, a Faculdade não pode, nem tem que dar tudo e a partir de agora o percurso dependerá exclusivamente de nós.

Atualmente, são grandes os desafios que se colocam à profissão Farmacêutica. A nível Comunitário é visível o *empowerment* dos cidadãos face à sua saúde, cabendo aos Farmacêuticos ser a voz de uma literacia fidedigna e racional, (Anexo III). Por outro lado, enfrentamos também ameaças de mercado que exigem que nos distingamos pela qualidade, flexibilidade e humanidade.

Durante o estágio na Farmácia Cruz e Costa, compreendi o tamanho da nossa profissão e percebi que a sua definição não cabe nos livros. A Farmácia ultrapassa, muitas vezes, as fronteiras do medicamento e passa para um plano emocional/social sendo o veículo de uma palavra amiga ou preenchimento de laços familiares distantes. Penso que, será esta a filosofia que desde sempre acompanhou o Farmacêutico, o que só o engrandece e valoriza.

Retiro por isso, um balanço extremamente positivo deste estágio e considero que foi um início crucial, que se irá refletir certamente na minha postura e atuação enquanto futura Farmacêutica.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Receita sem papel**. Serviços partilhados do Ministério da Saúde, EPE, 2017. [Acedido a 25 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>
2. FARMÁCIAS PORTUGUESAS - **Cartão Saúde**. Farmácias Portuguesas, 2017. [Acedido a 04 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>

## 6. ANEXOS

### Anexo I – FICHA DE PREPARAÇÃO DO MANIPULADO

**FARMÁCIA CRUZ E COSTA**

Directora Técnica: Dr.ª M.ª Conceição Lopes Martins Gouveia  
Rua de Saragoça, n.º 82, 3000-379 Coimbra

Ficha de produção n.º 394

Nome do Doente:  Data: 12/12/17

Nome do Médico: \_\_\_\_\_

Método utilizado na manipulação:  
*Injeção de 3 injeções intramusculares de Diclofenaco 100mg*

Matérias-primas utilizadas (lote, prazo de validade):  
*Diclofenaco sódico (Lote C824459/val. 03/17) (Lote 194520/val. 12/17)  
100mg 5g (Lote RAS14337cc /val. 12/10-12/17)  
Solução inj. 100mg (Lote 35615 /val. 05/12/16)*

Valor do preço  $(VII + VMP + VE) \times 1,3 = \underline{24,98} \times 1,3 = \underline{32,47} + 6\% \text{ IVA}$

Valor honorários:  $T = 4,92 \quad T \times 3 = 4,92 \times 3 = 14,76$

Valor matérias-primas:	<i>Diclofenaco</i>	<i>Sol. Sódico</i>	<i>Água</i>
	$2 \times 4,62$	$100g - 1,41$	$100g - 1$
Valor embalagem:	$2g - 2$	$2g - 2$	$2g - 2$
Embalagem = 0,45	$2 = 0,04 + 0,2 = 0,24$	$2 = 0,24 = 0,24$	$2 = 0,24 = 0,24$

Observações (prazo de utilização): 12/12/2017

Assinatura: *[Assinatura]* *[Assinatura]*

(em anexo a fotocópia da receita médica)

**Anexo II – EXEMPLO DE RÓTULO E CÁLCULO DO PREÇO DO MANIPULADO**

**Farmácia Cruz e Costa**  
Dir. Téc.: Dr.ª M. Da Conceição Martins Gouveia  
Contribuinte N.º 152522999  
Rua de Saragoça, 82 — 3000-379 COIMBRA  
Telf.: 239822715 Fax 239841754

Nome Utente      data  
Médico      nº. Ficha Produto  
S.a / Lote / validade  
Prazo Utilização      Assinatura

Cálculo do preço de venda do manipulado, segundo a fórmula abaixo indicada:

$$(VH + VMP + VE) \times 1,3 = \dots + 6 \% IVA$$

- Valor honorário (VH)
- Valor da matéria-prima (VMP)
- Valor da embalagem (VE)

## **Anexo III – CASOS PRÁTICOS DE INDICAÇÃO FARMACÊUTICA (IF)**

### **Infeção Urinária**

Senhora X dirige-se à Farmácia e diz que tem uma infeção urinária que começou naquela manhã e por isso, necessita Furadantina MC<sup>®</sup>. Revela ainda que, não costuma ter infeções urinárias recorrentes, que sente algum desconforto na micção mas que a urina não apresenta sangue.

**IF:** Transmito à senhora que o medicamento solicitado é um MSRM e que por se tratar de um medicamento anti-infecioso está reservado a situações mais agudas. No caso dela, poderá apenas tratar-se de sintomas iniciais da infeção. Indico como tratamento adequado, a toma de 2 cápsulas/dia de Cystiberry<sup>®</sup>, que tem na sua composição arando e funciona de maneira a impedir a adesão das bactérias ao trato urinário, levando à sua expulsão pela urina. Recomendo ainda, como medida não farmacológica, a ingestão de água para favorecer a eliminação bacteriana.<sup>1</sup>

### **Cefaleia**

Jovem Y dirige-se à Farmácia e revela que sente uma forte dor de cabeça e pretende Brufen<sup>®</sup> 600 mg. Diz que já teve dores de cabeça semelhantes e que só cediam com este medicamento.

**IF:** Procuo em primeira mão, saber se o utente já tinha tomado algum medicamento antes da ida à Farmácia, revelando-me que não. Estabeleço então a diferença entre analgésicos, indicados para situações de dor e anti-inflamatórios, apropriados para quando existe dor associada a uma inflamação. Alerto para o uso recorrente do Brufen<sup>®</sup> 600 mg, que sendo um anti-inflamatório potente aumenta o risco de desenvolvimento de úlcera gástrica e não é o mais adequado para a situação.

Indico a toma imediata de Ben-u-ron<sup>®</sup> Caff de 8h em 8h, que associa o efeito analgésico do paracetamol à cafeína e por isso permite um alívio eficaz da dor de cabeça tipo enxaqueca. Refiro ainda que, se a dor não ceder a esta medicação é necessário ir ao médico, pois poderá necessitar de uma medicação mais específica.

## **Eczema**

Senhora X dirige-se à Farmácia e mostra uma reação alérgica exacerbada (borbulhas, vermelhidão e comichão) na zona da fivela do cinto, pretendendo algo que trate o problema.

**IF:** Com auxílio da Dra. Sofia, vemos que se trata de uma dermatite de contato irritativa, pois devido ao uso continuado do cinto o organismo desenvolveu uma sensibilidade ao metal. Recomendou-se a lavagem da zona com água tépida e após isso, secar a zona convenientemente. Aplicar depois o Bepanthen Eczema<sup>®</sup>, que está indicado no alívio dos sintomas associados ao eczema e dermatite atópica ligeira a moderada. Caso a sintomatologia persistisse era necessário aplicar um creme ou pomada com cortisona como, por exemplo, o Pandermil<sup>®</sup>.<sup>2</sup>

### **Referências Bibliográficas consultadas em Anexos:**

1. ROTER - **Cystiberry**<sup>®</sup>- Roter Cystiberry, 2017. [Acedido a 04 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.roter.pt/nl/roter-cystiberry%C2%AE>
2. BAYER PORTUGAL, S.A. - **Bepanthen**<sup>®</sup> **eczema**. Bayer Portugal, S.A., 2016. [Acedido a 04 de agosto de 2017] Disponível na Internet: <http://www.bepanthen.pt/pt/produtos/bepanthen-eczema.php>

## PARTE III

### Monografia

***“Medicamentos Órfãos: Acesso ao mercado e à inovação terapêutica”***



## LISTA DE ABREVIATURAS

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**BTC** – Cancro do Trato Biliar

**CPDR** – Cartão da Pessoa com Doença Rara

**CE** – Comissão Europeia

**CHMP** – Comité dos Medicamentos para Uso Humano

**COMP** – Comité dos Medicamentos Órfãos

**EC** – Ensaio Clínico

**EHCC** – Colangiocarcinoma Extra-Hepático

**EM** – Estado Membro

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**EPAR** – *European Public Assessment Report*

**ERN** – Redes de Referência Europeias

**EUA** – Estados Unidos da América

**EUnetHTA** – Rede Europeia para Avaliação das Tecnologias da Saúde

**EUROPLAN** – *European Project for Rare Diseases National Plans Development*

**EURORDIS** – *Rare Diseases Europe*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GBC** – Cancro da Vesícula Biliar

**I&D** – Investigação & Desenvolvimento

**IHCC** – Colangiocarcinoma Intra-Hepático

**JPA** – Associação de Doentes do Japão

**MHLW** – *Minister of Health, Labour and Welfare*

**NIBIO** – Instituto Nacional de Inovação Biomédica

**NORD** – *National Organization for Rare Disorders*

**ODA** – *Orphan Drug Act*

**OOPD** – Gabinete de desenvolvimento de produtos órfãos



**PAF** – Polineuropatia Amiloidótica Familiar

**PAFSC** – *Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council*

**PASS** – Estudos de Segurança Pós-Autorização

**PDT** – Terapia Fotodinâmica

**PIP** – Plano de Investigação Pediátrica

**PMDA** – *Pharmaceutical and Medical Devices Agency*

**PME** – Pequenas e Médias Empresas

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigénio

**SAWP** – Grupo de trabalho de Aconselhamento Científico

**TTR** – Transtirretina

**UE** – União Europeia

## RESUMO

São consideradas doenças raras, aquelas que afetam um número muito restrito de pessoas face à população em geral. Apesar dos avanços das últimas décadas na investigação científica, para muitas destas doenças, ainda continuam a existir inúmeras necessidades terapêuticas insatisfeitas.

Os medicamentos órfãos são destinados ao tratamento de doenças raras. Contudo, estes medicamentos são difíceis de descobrir e comercializar e, para tal, foi criada legislação que estimulasse a indústria farmacêutica a empreender o seu desenvolvimento.

Esta monografia estabelece uma comparação entre os procedimentos regulamentares da Europa, América e Japão, que estão na base da atribuição da designação órfã a um fármaco. Identifica, também, os principais incentivos disponibilizados pelas Agências Regulamentares destes países que apoiam os promotores na investigação e desenvolvimento, viabilizando assim, a colocação no mercado destes medicamentos.

São ainda referidos dois casos de estudo envolvendo doenças raras em Portugal, designadamente, o Cancro do Trato Biliar (BTC) e a Polineuropatia Amiloidótica Familiar (PAF). São descritos os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a estas doenças e apresentadas as respetivas inovações terapêuticas em curso e já disponíveis no mercado.

Por fim, é abordada a Estratégia Integrada para as doenças raras, instituída pela Comissão Europeia (CE), como uma prioridade comunitária a este nível, bem como as iniciativas tomadas por Portugal, para a implementação da sua Estratégia Integrada para as doenças raras 2015-2020.

**Palavras-chave:** doenças raras; medicamentos órfãos; designação órfã; incentivos; Estratégia Integrada.

## **ABSTRACT**

Rare diseases are those that affect a very small number of people, compared with the general population. Despite the advances in scientific research over the last decades, many of these diseases still have unmet therapeutic needs.

Orphan drugs are intended for the treatment of rare diseases. However, these drugs are difficult to discover and market, and legislation has been created to stimulate the pharmaceutical industry to develop them.

This monograph establishes a comparison between the regulatory procedures in Europe, America and Japan, which are on the basis of the attribution of the orphan designation to a drug. It also identifies the main incentives provided by the Regulatory Agencies of these countries that support the sponsors in the research and development, thus enabling the marketing of these drugs.

Two case studies encompassing rare diseases in Portugal, specifically the Biliary Tract Cancer (BTC) and the Familial Amyloid Polyneuropathy (PAF), are also mentioned. The physiopathological mechanisms underlying these diseases are described, as well as the respective therapeutics innovations that are ongoing and those already in the market.

Finally, it addresses the Integrated Strategy for rare diseases, established by the European Commission (CE), as a community priority at this level. It also refers the initiatives taken by Portugal, to implement its Integrated Strategy for rare diseases 2015-2020.

**Key-words:** rare diseases; orphan drugs; orphan designation; incentives; Integrated Strategy.

## **I. INTRODUÇÃO**

Designam-se por doenças raras aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população em geral. Na Europa, uma doença é considerada rara quando afeta 5 em cada 10.000 pessoas.<sup>1,2</sup>

O termo “órfão” surge na literatura médica para descrever o uso de medicamentos para adultos em crianças.<sup>3</sup>

Posteriormente, as doenças raras em pequenos grupos de doentes começaram também a ser designadas por doenças “órfãs” pela indústria farmacêutica.<sup>4</sup> Em 1968 utilizou-se pela primeira vez o termo “medicamentos órfãos” para referir medicamentos potencialmente úteis mas indisponíveis no mercado.<sup>3</sup>

Atualmente, na Europa, são conhecidas cerca de 5000-8000 doenças raras e regularmente são descritas novas doenças na literatura médica.<sup>1,5</sup> As doenças órfãs são muitas vezes tão raras que um médico pode observar apenas 1 caso por ano ou menos.<sup>4</sup>

As doenças raras são definidas pela sua raridade.<sup>6</sup> São consideradas doenças crónicas e progressivas graves, muitas vezes com risco de vida.<sup>1</sup> Os sintomas de algumas destas doenças podem aparecer no nascimento ou na infância, incluindo por exemplo, a atrofia muscular espinhal infantil e a fibrose cística. Contudo, mais de 50% das doenças raras manifesta-se durante a idade adulta, como por exemplo, o carcinoma das células renais e a leucemia mieloide aguda.<sup>4</sup> Estima-se que 80% das doenças raras são causadas por alterações genéticas. Porém, outras doenças órfãs resultam de alergias e de infeções (bacterianas ou víricas), ou são devidas a causas degenerativas e proliferativas.<sup>4</sup>

## **2. ENQUADRAMENTO LEGAL DAS DOENÇAS RARAS**

Estima-se que o número de doentes afetados por doenças raras seja cerca de 36 milhões na Europa e de 25 milhões nos Estados Unidos da América (EUA).<sup>6</sup>

A necessidade ética determina que pessoas que sofram destas doenças detenham igual direito e equidade no acesso a terapêuticas de qualidade, tal como acontece com os restantes doentes.<sup>2</sup>

No entanto, os medicamentos para as doenças raras são difíceis de descobrir, desenvolver e comercializar.<sup>6</sup> O custo de desenvolvimento e de introdução no mercado de um medicamento para prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença que se considera rara é tão elevado que o valor investido não seria recuperado pelas vendas previstas desse medicamento.<sup>2</sup>

A indústria farmacêutica demonstrou-se assim insuficiente, desde o suporte dos custos para a investigação básica até ao financiamento de ensaios clínicos de segurança e eficácia, que se tornam bastante complexos em pequenos grupos de doentes.<sup>6</sup>

Deste modo, foi imperativa a existência de uma legislação que viesse estimular o desenvolvimento de novos tratamentos para as doenças órfãs, introduzindo incentivos comerciais para as indústrias que pretendessem empreender esse desenvolvimento.<sup>7</sup>

Este sentido de responsabilidade levou a que este tipo de doenças fosse considerado como uma área de saúde pública de intervenção prioritária, para que os doentes com doenças raras não ficassem à margem do progresso feito pela ciência e pelas farmacêuticas.<sup>1,8</sup> Sendo assim, em 1983 nasce nos Estados Unidos a primeira legislação sobre medicamentos órfãos, seguindo-se o Japão em 1993, Singapura em 1998, a Austrália em 1998 e a Europa em 2000.<sup>7</sup>

Com a promulgação do “*Orphan Drug Act*”, os EUA foram os pioneiros na criação de políticas de apoio ao desenvolvimento de medicamentos órfãos.<sup>3</sup>

### **3. CONTEXTO REGULAMENTAR EUROPEU**

Em julho de 1998, a CE apresentou ao Parlamento Europeu uma proposta de Regulamento sobre medicamentos órfãos. No dia 15 de dezembro de 1999, o Parlamento Europeu aceitou a proposta e aprovou o Regulamento (CE) 141/2000 relativo aos medicamentos órfãos, posteriormente publicado a 22 de Janeiro de 2000.<sup>3</sup>

Estabeleceram-se assim critérios a nível europeu, para que através de um procedimento transparente, fossem facilmente identificados e designados os medicamentos passíveis de adquirir estatuto de medicamento órfão.<sup>2</sup>

O Regulamento (CE) 141/2000 apenas entrou em vigor a 27 de Abril de 2000, após a publicação do regulamento que permitia a sua implementação. O Regulamento (CE) 847/2000 veio estabelecer as modalidades de aplicação dos critérios de designação dos medicamentos como medicamentos órfãos e definir os conceitos de “medicamento similar” e “superioridade clínica”, para que pudesse entrar em vigor a legislação de 22 de Janeiro de 2000.<sup>3</sup>

O regulamento (CE) 141/2000, permitiu a criação dentro da Agência Europeia do Medicamento (EMA) de um Comité para os Medicamentos Órfãos (COMP).<sup>2</sup> O COMP é o organismo responsável pela avaliação dos pedidos de designação de medicamento órfão. A designação de órfão só se aplica a medicamentos que sejam desenvolvidos visando o diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças raras que sejam muito graves ou que ponham a vida em risco.<sup>9</sup>

Na União Europeia (UE) uma doença é definida como rara se afeta não mais do que 5 em cada 10.000 pessoas em toda a UE. Para um dado medicamento, o Comité reconhece o estatuto de medicamento órfão com base nestes dados epidemiológicos e nos potenciais benefícios que esse novo medicamento comporta.<sup>10</sup>

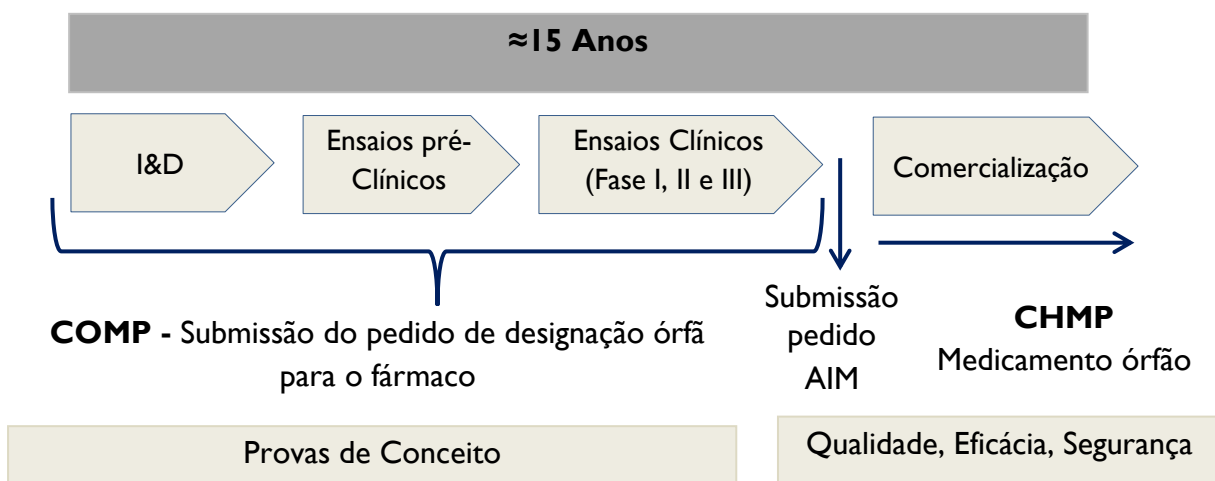
Deste modo, aquando das etapas de designação e autorização de medicamentos órfãos na Europa, os principais intervenientes são o COMP e o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), respetivamente.<sup>11</sup>

Contudo, a decisão final é da responsabilidade da CE, a qual aprova ou indefere os pedidos de designação e autorização com base nos pareceres do COMP (parecer sobre a designação órfã de medicamentos) e do CHMP (parecer sobre os pedidos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos órfãos designados).<sup>9,11</sup>

#### 4. PROCESSOS REGULAMENTARES: UMA COMPARAÇÃO ENTRE EUROPA, EUA E JAPÃO

##### 4.1 Procedimento de designação de medicamentos órfãos

Um pedido para designação de medicamento órfão pode ser submetido pelo requerente a qualquer momento do desenvolvimento do medicamento, desde que seja antes da submissão do pedido de AIM.<sup>7</sup>



**Figura 3** - Principais fases na aquisição do estatuto de medicamento órfão a nível europeu.

Para que um dado fármaco possa vir a adquirir o estatuto de medicamento órfão, tem que em primeiro lugar obter a designação órfã. Para tal, necessita preencher uma série de critérios, que variam consoante a legislação em vigor num dado país/região geográfica.

Sendo assim, enumeram-se as principais diferenças nos procedimentos de designação de medicamento órfão na UE, EUA e Japão (Tabela I).

**Tabela 1.** Diferenças nos procedimentos de designação de medicamento órfão na UE, EUA e Japão.

<b>Critérios</b>	<b>UE</b>	<b>EUA</b>	<b>Japão</b>
<b>Base Legal</b>	Regulamento (CE) n° 141/2000	<i>Orphan Drug Act (ODA)</i> , 1983	<i>Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics</i>
<b>Designação de medicamento órfão</b>			
<b>Submissão do pedido</b>	EMA - Comité para os Medicamentos Órfãos (COMP)	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i> - Gabinete de desenvolvimento de produtos órfãos (OOPD)	<i>Minister of Health, Labour and Welfare (MHLW)</i> - <i>Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council (PAFSC)</i>
<b>Prevalência</b>	Doença que afeta < 5 em cada 10.000 pessoas na UE	Doença que afeta < 200.000 pessoas nos EUA Doença que afeta > 200.000 pessoas nos EUA, e cujas vendas do medicamento não cobrem os custos de I&D e comercialização	Doença que afeta < de 50.000 no Japão
<b>Calendário</b>	Calendário definido para submissão e avaliação do pedido	Não há calendário definido (Anexo I)	Não há calendário definido
<b>Critérios principais do procedimento de designação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Racionalidade científica/ plausibilidade clínica</li> <li>- Prevalência da doença</li> <li>- Condição clínica fatal, gravemente debilitante ou grave e crónica</li> <li>- Condição para a qual não existe método satisfatório de diagnóstico, prevenção e tratamento ou, se esse método existir, o medicamento beneficiará significativamente os doentes afetados por essa condição</li> <li>- Sem incentivos, não há retorno financeiro do investimento (I&amp;D)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Racionalidade científica</li> <li>- Prevalência da doença</li> <li>Medicamento /produto biológico/dispositivo médico/nutracêutico</li> <li>- Superioridade clínica</li> <li>- Comprovação de que as vendas do medicamento não cobrem os custos de I&amp;D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevalência da doença</li> <li>- Natureza da condição clínica (doença grave, incluindo doenças difíceis de tratar)</li> <li>- Doença para a qual não existe medicamento/dispositivo médico apropriado ou tratamento, ou para a qual o novo produto possui maior eficácia e segurança, comparativamente a produtos existentes</li> <li>- Racionalidade científica/Possibilidade de desenvolvimento</li> </ul>
<b>Processo para designação de medicamento órfão</b>	6 meses	Variável, sem calendário; 1-3 meses (Anexo I)	-
<b>Requerente</b>	Sediado na UE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não é exigida sediação</li> <li>- Requerente estrangeiro tem que ter um <i>holder</i> permanente nos EUA para comunicar com a FDA</li> </ul>	-

(Adaptado de <sup>7,12,13</sup>)

Salienta-se que, comparativamente à UE, os EUA e o Sistema de Designação Japonês pressupõem que medicamentos e dispositivos médicos possam ser designados como medicamentos órfãos ou dispositivos médicos designados, respetivamente, se se demonstrar que os mesmos preenchem os critérios de designação.<sup>12,13</sup>

As três legislações exigem um importante requisito, aquando do procedimento de designação órfã. Este critério exige que o promotor apresente, para a sua molécula, dados que sustentem um benefício clínico superior face a tratamentos que já existam para a mesma doença.

A proposta de benefício clínico superior pode ser evidenciada através de dados da literatura, provas de conceito (relação estrutura-atividade, alertas estruturais) que tracem melhores perfis de eficácia e segurança, ou por resultados preliminares de ensaios pré-clínicos e/ou clínicos realizados com *endpoints* válidos para a molécula em questão.

Consequentemente, a reunião destes elementos deve permitir justificar que o fármaco proposto apresenta, por exemplo, características farmacológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais favoráveis que traduzem um melhor efeito clínico perante as terapêuticas existentes.<sup>11</sup>

Salienta-se que uma das partes mais difíceis de conseguir aquando da designação de medicamentos órfãos é a obtenção de dados de prevalência credíveis, dado que para muitas doenças raras não existe informação epidemiológica disponível na literatura.<sup>7,11</sup>

A CE finalizou em 2002 um documento para auxiliar os requerentes a preparar o seu pedido, no que se refere ao cálculo e à comunicação dos dados de prevalência de uma doença rara às Autoridades. (“*Points to Consider on the Calculation and Reporting of the Prevalence of a Condition for Orphan Designation (COMP/436/01)*”).<sup>11,14</sup>

Os critérios da UE exigem uma demonstração da prevalência na Comunidade Europeia e não da prevalência em um ou dois países.<sup>7</sup>

Para poderem vir a obter o estatuto de medicamento órfão os requerentes necessitam de submeter às Autoridades EMA e/ou FDA um Formulário de candidatura para designação de medicamento órfão que é comum entre a UE e os EUA. Os requisitos regionais, estipulados por cada uma das Agências, são apresentados em secções específicas do Formulário e após a submissão do pedido, o procedimento decorre em separado de acordo com a legislação aplicável a cada região.<sup>7,11</sup>

Este procedimento de designação é puramente administrativo e isento de pagamento de taxa.<sup>11,15</sup>



Nas tabelas abaixo mencionadas (Tabela 2-4), destacam-se as várias fases de submissão de pedidos de designação órfã às Autoridades Europeia, Americana e Japonesa, respetivamente.

**Tabela 2.** Procedimento de submissão de pedidos de designação órfã à Autoridade Europeia (EMA).

<b>EMA</b> Comité para os Medicamentos Órfãos	
<b>Validação:</b> 1ª fase - <i>Clock stop</i>	<b>Avaliação:</b> 2ª fase - <i>Clock start</i>
<p>Requerente submete uma <i>Letter of Intent</i>, pelo menos, dois meses antes da submissão do pedido.</p> <p>COMP designa coordenadores para as reuniões mensais com o requerente.</p>	<p>60 dias após o início do relógio, o Comité avalia o pedido, dois coordenadores preparam um <i>summary report</i> que é distribuído e discutido por todos os membros do COMP.</p>
<p>Requerente envia um <i>draft</i> do pedido de designação com uma semana de antecedência da reunião de pré-submissão.</p> <p>Reunião de pré-submissão entre os coordenadores e o requerente, de modo a informalmente se discutir o pedido de designação e se obter <i>feedback</i> acerca dos pontos fracos do mesmo; (As reuniões de pré-submissão geralmente ocorrem por teleconferência e são gratuitas).</p>	<p>O pedido pode receber um parecer positivo.</p> <p style="text-align: center;">Ou</p> <p>O COMP apresenta uma lista de questões ao requerente.</p>
<b>Submissão do pedido</b>	<p>Requerente responde por escrito ou pessoalmente, numa exposição oral, que ocorre 90 dias após o início do relógio numa reunião do Comité.</p>
<p>Validação do pedido (análise do conteúdo e conformidade com as <i>guidelines</i> aplicáveis).</p>	COMP emite um parecer.
<p>A Agência <b>valida</b> o pedido: enviado ao requerente um calendário do procedimento de avaliação.</p> <p>A Agência <b>invalida</b> o pedido: enviada uma <i>validation issues letter</i> ao requerente.</p>	<p><b>Parecer positivo:</b> enviado à CE para deliberação</p> <p><b>Parecer negativo:</b> requerente pode retirar o pedido de modo a evitar a publicação de uma opinião negativa.</p>

(Adaptado de <sup>7,15</sup>)

As reuniões de pré-submissão têm um impacto positivo no sucesso dos pedidos, uma vez que o processo de avaliação da designação órfã tem uma duração fixa de 90 dias e não pode ser prolongado aquando da falta de dados ou outras omissões no pedido.<sup>15</sup>

A nível Europeu, o dossiê do pedido para designação órfã deve incluir o nome e endereço do promotor, os princípios ativos do medicamento, a indicação terapêutica proposta, comprovação e preenchimento dos critérios para designação de órfão e a descrição do estado de desenvolvimento do medicamento no momento do pedido.<sup>11</sup>

No caso de uma opinião negativa do COMP, o requerente tem a possibilidade de recorrer desde que apresente a fundamentação do recurso à EMA no prazo de 90 dias a partir da receção do parecer.<sup>11,15</sup>

Os requerentes têm ainda a hipótese de ressubmeter o mesmo pedido, numa ocasião em que possuam mais dados que suportem o benefício significativo do medicamento para a doença rara em questão.<sup>11</sup>

Após a receção de um parecer positivo do Comité, a decisão final sobre a designação de um medicamento órfão cabe à CE, que dispõe de um prazo legal de 30 dias para o fazer.<sup>15</sup>

Só quando está aprovada pela CE a atribuição do estatuto de medicamento órfão designado para um dado pedido, é que a informação é tornada pública no Registo Comunitário de Medicamentos órfãos designados, na página eletrónica da CE.<sup>7,11</sup>

É ainda disponibilizado pela EMA, um Resumo Público do parecer do COMP que antes de ser publicado, é enviado aos representantes das Associações de doentes e ao requerente para comentários a nível de conteúdo e legibilidade.<sup>11</sup>

**Tabela 3.** Procedimento de submissão de pedidos de designação órfã à Autoridade Americana (FDA).

<b>FDA</b>	
Gabinete de desenvolvimento de produtos órfãos	
Solicitação de <i>written recommendations</i> para estudos não clínicos e clínicos, expetáveis para o produto. <b>Submetido</b> por escrito o pedido de designação ao OOPD.	Relatório de análise enviado à equipa do OOPD para uma segunda análise e emissão de parecer.
Atribuição de um número ao pedido e entrada numa base de dados.  Enviada uma carta de confirmação ao requerente.	Terceiro nível de revisão do pedido feito pelo Diretor do OOPD.
Preparação de um relatório de análise do pedido por um revisor designado.	Emissão de parecer pelo Diretor: - <i>designation letter</i> ; - carta solicitando informações adicionais; - carta com um parecer negativo.

(Adaptado de <sup>7,13</sup>)

Nos EUA, os requerentes podem solicitar a designação órfã para um medicamento não aprovado anteriormente ou para um novo uso de um medicamento já comercializado.

O requerente de um pedido de designação órfã para um medicamento igual a um medicamento já aprovado, pode vir a obter a designação órfã para o mesmo medicamento e doença rara, se apresentar uma hipótese plausível de que o seu medicamento possui benefício clínico superior face ao medicamento já aprovado.<sup>7,16</sup> Deste modo, mais do que um requerente pode obter para o mesmo fármaco e para a mesma doença rara, a designação de órfão.<sup>7,16</sup> Contudo, todos os requerentes são obrigados a apresentar um pedido completo para designação de medicamento órfão. Esse pedido deve conter o nome e endereço do promotor, dados sobre a prevalência da doença, racionalidade científica que justifique a eficácia do fármaco na doença rara, dados obtidos de Ensaio Clínicos (EC) e na ausência destes, apresentação de dados Pré-Clínicos. Os requerentes devem ainda apresentar uma justificação para a não recuperação dos custos de desenvolvimento aliada a uma exposição fundamentada dos custos de produção e marketing que se espera incorrer durante os primeiros 7 anos após a comercialização do medicamento nos EUA.<sup>7</sup>

Por último, os requerentes necessitam submeter um sumário do *status* regulamentar e um histórico das AIM concedidas ao medicamento nos EUA e em países estrangeiros.<sup>16</sup>

Assim que é atribuída a designação de órfão a um dado medicamento, a FDA publica o nome genérico e/ou o nome comercial desse medicamento no seu *site* sobre Designações e Aprovações de Medicamentos órfãos.<sup>17</sup>

Nos EUA, a FDA disponibiliza programas para acelerar e simplificar o desenvolvimento de novos medicamentos órfãos. Em 2014, a *Guideline “Expedited programs, 2014”* clarificou os requerentes acerca dos critérios de elegibilidade e procedimentos aplicáveis. Os programas incluem um processo de Designação rápido, Aprovação acelerada, Revisão Prioritária e Designação de Terapia inovadora.<sup>13</sup>

**Tabela 4.** Procedimento de submissão de pedidos de designação órfã à Autoridade Japonesa (PMDA, MHLW).

<b>MHLW, PMDA</b> <i>Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council</i>	
<b>1ª fase: Pre - designation consultation</b>	<b>2ª fase: Evaluation for designation</b>
<p>Requerente solicita uma reunião ao MHLW para obter um parecer acerca do pedido de designação de um medicamento órfão/dispositivo médico.</p> <p>Requerente deve usar um formulário para solicitação do respetivo parecer e este deve ser preenchido em japonês.</p>	<p>Avaliação do pedido de designação de medicamento órfão/dispositivo médico sob consulta científica do PAFSC.</p> <p>PAFSC emite um parecer, enviado ao MHLW para deliberação.</p>
<p>Requerente notificado da data de marcação da reunião após submissão do pedido de parecer.</p> <p>Requerente envia um <i>draft</i> do pedido de designação com uma semana de antecedência da reunião.</p>	<p><b>Parecer positivo:</b> requerente é notificado e é publicada a designação de medicamento órfão/dispositivo médico num boletim do Governo, sob tutela do MHLW.</p> <p><b>Parecer negativo:</b> requerente é notificado.</p>
<p><b>Submissão</b> do pedido de designação de medicamento órfão/dispositivo médico (formulário de submissão preenchido em japonês).</p>	<p><i>Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA)</i> avalia, posteriormente os pedidos de AIM de medicamentos órfãos/dispositivos médicos designados.</p>

(Adaptado de <sup>12</sup>)

Tal como na UE e nos EUA, no Japão, o pedido de designação de medicamento órfão/dispositivo médico deve conter, dados sobre prevalência da doença, dados sobre as necessidades médicas (disponibilidade de medicamentos/dispositivos médicos ou tratamentos), racionalidade científica do fármaco na doença rara, possibilidades/planos de desenvolvimento, incluindo, o *status* atual de desenvolvimento, e uma estimativa da duração dos estudos e das despesas associadas.<sup>12</sup>

#### 4.2 Após obtenção da designação órfã

Algumas empresas fixam o seu objetivo na obtenção do *status* órfão para um dado medicamento. Desta forma julgam, que isso lhes permite obter uma AIM mais rapidamente e com base em estudos clínicos mais pequenos.<sup>7</sup>

A designação de medicamento órfão não significa que o mesmo satisfaça os requisitos regulamentares exigidos de qualidade, eficácia e segurança necessários aquando da concessão de uma AIM. Assim como para os restantes medicamentos, estes critérios só são avaliados após o pedido de AIM ter sido submetido.<sup>18</sup>

Esta é uma das razões pelas quais é necessário *scientific advice* por parte da EMA aquando da submissão de pedidos de designação órfã para medicamentos.<sup>7</sup>

Tal como na UE, os EUA exigem aquando da concessão de AIM, que a segurança e a eficácia do fármaco sejam estabelecidas com base em EC adequados e bem controlados e não indiretamente por via da designação órfã atribuída ao medicamento.<sup>7</sup>

Na Europa e na América, após ter sido concedida a designação de medicamento órfão, o promotor deverá apresentar **anualmente** à EMA e/ou à FDA um relatório acerca do estado de desenvolvimento do medicamento em questão, até ao pedido de AIM ser solicitado. Esse relatório compreende uma revisão dos estudos clínicos em curso, uma descrição do plano de investigação para o ano seguinte e os problemas previstos ou atuais no desenvolvimento do medicamento (dificuldades nos ensaios e quaisquer alterações que possam afetar a designação do medicamento como órfão).<sup>13,19,20</sup>

Em 2010, houve uma harmonização entre a EMA e a FDA e, atualmente, é possível aos promotores submeter um relatório único anual a ambas as Agências, sendo a avaliação de conteúdo feita por cada uma delas individual.

A submissão de um único documento num mesmo formato é voluntária, mas demonstra-se útil na medida em que consegue preencher simultaneamente, os requisitos de ambas as Agências.<sup>11</sup>

Refere-se ainda que os requerentes de medicamentos órfãos designados podem solicitar à FDA e à EMA uma alteração ao uso designado concedido. Essa alteração na indicação terapêutica poderá resultar de recomendações sugeridas pelas Agências, de descobertas inesperadas durante a investigação do medicamento ou ainda de desenvolvimentos imprevistos no tratamento e diagnóstico da doença rara em questão.<sup>20,21</sup>

### 4.3 Revisão e Manutenção da designação órfã

Quando o promotor de um medicamento ao qual foi atribuído a designação de órfão submete um pedido de AIM à EMA, a Agência, solicita também a apresentação de um pedido de manutenção da designação de medicamento órfão.<sup>22</sup>

O Regulamento antecipa a possibilidade da retirada da designação órfã a um medicamento. Para que tal aconteça tem que se confirmar, antes da concessão de AIM, que os critérios subjacentes à atribuição da designação deixaram de estar preenchidos.<sup>11</sup>

Isto permite à EMA avaliar, aquando da atribuição da AIM, se o medicamento pode manter o estatuto de órfão e com isso ser elegível para alcançar alguns benefícios, nomeadamente a exclusividade de mercado.<sup>22</sup>

A exclusividade de mercado está reservada para quando o medicamento mantém a sua designação órfã e recebe uma AIM para a indicação terapêutica proposta.<sup>22</sup>

Exposto isto, o requerente necessita demonstrar à Agência que continua a preencher os critérios originais para atribuição da designação órfã. Deve então, nesta fase, apresentar juntamente com o pedido de AIM, um relatório com os requisitos que levaram à obtenção da respetiva designação bem como informações atualizadas acerca do preenchimento atual desses critérios.<sup>11</sup>

O relatório de manutenção da designação órfã é avaliado pelo COMP em simultâneo com a avaliação centralizada do pedido de AIM, realizada pelo CHMP.<sup>22</sup>

O parecer do COMP é enviado à CE que dispõe de 30 dias para o aprovar. Um relatório que descreve se o medicamento em causa ainda satisfaz ou não os critérios de designação órfã é publicado com o *European Public Assessment Report* (EPAR) na página de designação de medicamentos órfãos da EMA.<sup>22</sup>

Se um pedido de designação órfã ainda estiver pendente aquando da submissão do pedido de AIM pelo promotor, o medicamento pode ser autorizado como medicamento órfão desde que se obtenha, durante o procedimento de designação, um parecer positivo do COMP e essa decisão seja atestada *à posteriori* pela CE, antes da concessão da AIM.

No entanto, salienta-se que não serão aplicáveis alguns benefícios, como por exemplo, isenção de taxas, dado que a atribuição dessa condição pressupõe uma designação órfã concedida antes da submissão do pedido de AIM.<sup>22</sup>

Comparativamente aos EUA, apenas a EMA procede à reavaliação dos critérios de designação órfã antes da concessão de uma AIM.<sup>11</sup>

## **5. INCENTIVOS AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NA EUROPA**

### **5.1 Obtenção da designação órfã**

#### **5.1.1 Acesso a financiamento comunitário para I&D**

A EMA não disponibiliza bolsas de investigação para promotores que queiram desenvolver medicamentos órfãos.<sup>23</sup> Contudo, a nível europeu existe um programa de financiamento para a investigação e inovação designado por “Horizonte 2020” iniciado em 2014 com término em 2020. Existe ainda um outro projeto transnacional para programas de investigação sobre doenças raras, designado por *E-Rare*.<sup>23</sup>

A CE atribui financiamento para a realização de EC referentes a substâncias que recebam uma designação órfã da CE com base numa recomendação do COMP e cujo

desenho do estudo tenha tido em conta as orientações dadas pelo Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico (SAWP) aquando de assistência protocolar.<sup>24</sup>

### 5.1.2 *Scientific advice* e assistência ao protocolo

O aconselhamento científico permite aos promotores obterem respostas às perguntas relativas a aspetos relacionados com o desenvolvimento do seu medicamento. Questões de desenvolvimento químico-farmacêutico, pré-clínicas e clínicas de eficácia e segurança, podem ser colocadas.<sup>11</sup>

O aconselhamento científico, ajuda a empresa a assegurar-se de que realiza todos os testes e estudos necessários aquando do desenvolvimento do medicamento, de modo a que não se levantem objeções durante a avaliação do pedido de AIM.

Este parecer científico, concentra-se na definição de estratégias de desenvolvimento do produto e não na pré-avaliação de dados para suportar um pedido de AIM. No entanto, a prática dos conselhos da Agência aumenta a probabilidade de sucesso do produto e a sua entrada no mercado.<sup>25</sup>

A assistência ao protocolo consiste numa forma especial de *scientific advice*, que permite aos promotores obter respostas às questões relacionadas com os critérios de autorização de um medicamento órfão. Esses critérios compreendem a demonstração de benefício significativo na indicação órfã designada e uma possível análise de similaridade ou demonstração de superioridade clínica perante outros medicamentos órfãos, que possam ser idênticos ao produto em questão e que possuam exclusividade de mercado para a mesma indicação.<sup>25</sup>

O requerente pode solicitar assistência ao protocolo o número de vezes que entender necessárias e a custos reduzidos.<sup>23</sup>

Os pareceres científicos e a assistência ao protocolo são dados pelo CHMP sobre a recomendação do SAWP.<sup>25</sup> Os pareceres são dados à luz dos conhecimentos científicos atuais, tendo por base a documentação fornecida pela empresa.

A EMA permite a possibilidade de *scientific advice* e assistência ao protocolo em paralelo com a FDA.<sup>25</sup>

A partir de julho de 2017, a EMA consigna também a hipótese de aconselhamento junto da Rede Europeia para Avaliação das Tecnologias da Saúde (EUnetHTA).<sup>25</sup> Cada Estado - Membro (EM) possui organismos de Avaliação de Tecnologias da Saúde que facultam orientações sobre medicamentos e outras tecnologias que podem ser financiadas e reembolsadas nesse país.<sup>26</sup>

Deste modo, a EUnetHTA vai permitir aos promotores obter *feedback* acerca dos mecanismos relevantes de suporte à decisão na concessão de AIM, bem como dos mecanismos de reembolso estipulados. Este apoio pode ser requisitado pré ou pós AIM.<sup>25</sup>

O *scientific advice* e a assistência ao protocolo podem ser solicitados pelas empresas antes da submissão de um pedido de AIM, ou seja, durante o desenvolvimento inicial do medicamento, ou também mais tarde numa fase pós-AIM.

Após julho de 2015, a EMA estimulou as empresas para a procura de aconselhamento científico no âmbito dos Estudos de Segurança Pós-Autorização (PASS) de medicamentos órfãos. Este procedimento é voluntário, mas irá contribuir para a recolha de mais informação acerca da segurança de um medicamento comercializado.<sup>25</sup>

### **5.1.3 Isenção e redução de taxas**

Aquando do aconselhamento científico, a EMA cobra uma taxa que é variável consoante o tipo de apoio prestado. São aplicáveis reduções para determinados tipos de medicamentos e requerentes.<sup>25</sup> Os promotores de medicamentos órfãos designados pagam taxas reduzidas por procedimentos regulamentares tais como, assistência protocolar, pedidos de AIM, inspeções realizadas antes da concessão da AIM e pedidos de alteração a uma AIM.<sup>23</sup>

### **5.1.4 Incentivos adicionais para Pequenas e Médias Empresas (PME)**

Empresas classificadas como PME beneficiam de incentivos adicionais, tais como assistência administrativa e processual pelo Gabinete de PME da EMA, reduções de taxas e assistência na tradução de informações do produto em todas as línguas da UE.<sup>23</sup>

A assistência administrativa e processual é efetuada via telefone, *e-mail*, teleconferência ou através de reuniões onde são fornecidas estratégias de regulamentação para o desenvolvimento e autorização de um produto.<sup>27</sup>

As PME usufruem de redução e isenção de taxas para procedimentos regulamentares pré e pós AIM, incluindo pareceres científicos, inspeções e farmacovigilância.<sup>27</sup>

### **5.1.5 Incentivos a nível Nacional**

Os grupos de doentes com doenças raras nomeadamente, a *Rare Disease Europe* (EURORDIS) a nível da UE e a *National Organization for Rare Disorders* (NORD) nos EUA, têm sido fundamentais em primeiro lugar na criação de legislação sobre medicamentos órfãos e mais tarde na expansão de uma visão de mudança acerca destas doenças.<sup>7</sup> Como resultado desta intervenção refere-se a publicação de uma recomendação da CE para que todos os países da UE elaborassem e adotassem, até ao final de 2013, um plano ou estratégia



nacional para orientar e estruturar ações no domínio das doenças raras nos seus sistemas sociais e de saúde.

Os grupos de doentes individuais para além dos grupos de apoio, também dinamizam ações organizando a criação de Centros Nacionais e angariando fundos que financiem a investigação básica nestas doenças.<sup>7</sup>

### **5.1.6 Aprovação condicionada e sob circunstâncias excecionais**

Na UE existe a possibilidade de um medicamento órfão designado, ser elegível, aquando da submissão do pedido de AIM, para obtenção de uma aprovação condicionada e/ou sob circunstâncias excecionais. A aprovação condicionada pode ser concedida quando o requerente demonstra, com base em estudos iniciais, um balanço benefício/risco positivo para o seu medicamento e se compromete a apresentar dados mais abrangentes, no futuro, que confirmem este balanço. Trata-se assim, de uma aprovação temporária que no momento da disponibilização de todos os dados que completam o dossiê, se converte numa AIM padrão. Caso os requerentes demonstrem à Agência, a indisponibilidade de dados mais abrangentes para o medicamento e doença rara em questão, a AIM é concedida sob circunstâncias excecionais.<sup>13</sup>

## **5.2 Submissão do pedido de AIM**

### **5.2.1 Possibilidade de “accelerated review”**

Na UE, há a possibilidade de uma revisão prioritária do pedido de AIM de um medicamento, no caso de se considerar que o mesmo é uma inovação terapêutica de grande interesse para a saúde pública (*life-saving drugs*).<sup>13</sup>

### **5.2.2 Procedimento de autorização centralizado**

Os medicamentos órfãos designados têm que submeter o seu pedido de AIM através de um Procedimento centralizado. Este possibilita que o promotor apresente um único pedido à EMA, o que resulta num único parecer e numa única decisão da CE que é válida em todos os EM da UE, bem como nos países da Área Económica Europeia – Islândia, Liechtenstein e Noruega.<sup>23,28</sup>

### **5.2.3 Exclusividade de mercado**

Os medicamentos órfãos aos quais foi atribuída uma AIM, beneficiam de um período de 10 anos de proteção de patente e exclusividade de mercado face à concorrência de medicamentos similares para a mesma ou semelhante indicação clínica.<sup>23</sup>

Um medicamento similar é aquele que se destina à mesma indicação terapêutica e que contém uma substância ou um conjunto de substâncias ativas idênticas ao medicamento órfão original.<sup>22</sup>

A avaliação da similaridade entre dois medicamentos tem por base três aspetos fundamentais, nomeadamente, as características estruturais das duas moléculas, os seus mecanismos de ação e as suas indicações terapêuticas.<sup>22</sup>

Se o CHMP concluir que há similaridade entre o medicamento órfão ao qual foi atribuída uma AIM e um outro medicamento objeto de pedido de AIM, o CHMP emite um parecer negativo à introdução no mercado para o segundo medicamento, mesmo que este demonstre dados que comprovem qualidade, eficácia e segurança.<sup>22</sup> Contudo, salienta-se que durante o período de exclusividade de mercado de um medicamento órfão, uma AIM pode ser concedida para uma mesma indicação terapêutica a um medicamento similar, caso se verifique que:

1. O titular da AIM do medicamento órfão original deferir por Consentimento Informado, essa possibilidade ao segundo requerente;
2. O titular da AIM do medicamento órfão original não conseguir fornecer para o mercado uma quantidade suficiente desse medicamento;
3. O segundo requerente demonstrar que o seu medicamento é mais seguro, mais efetivo e por isso cl clinicamente superior face ao medicamento órfão original.<sup>22</sup>

Uma determinada designação órfã para uma dada indicação terapêutica pode permitir uma exclusividade de mercado. Deste modo, um medicamento que possua várias designações órfãs para diferentes indicações terapêuticas pode deter várias exclusividades de mercado separadas.<sup>22</sup>

O período de 10 anos de exclusividade comercial pode ser extensível por mais 2 anos caso o medicamento em questão, também tenha cumprido um Plano de Investigação Pediátrica (PIP) aprovado aquando da revisão da designação de medicamento órfão.<sup>23</sup> Esta prorrogação de 2 anos é concedida pela CE com base num parecer positivo do Comité Pediátrico e no parecer do CHMP.<sup>22</sup>

Refere-se que para um medicamento órfão designado existe a caducidade da sua designação para uma dada indicação, após cessação do período de exclusividade de mercado desse medicamento. A designação órfã para essa indicação expira e é retirada do Registo Comunitário de Medicamentos órfãos. O medicamento deixa de ser classificado como órfão e deixa de beneficiar de incentivos.<sup>22</sup>

Constata-se que a exclusividade de mercado é um dos incentivos mais importantes, embora apenas só entre em vigor após ser concedida a AIM.<sup>7</sup>

## **6. INCENTIVOS AOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NOS EUA E JAPÃO**

### **6.1 Obtenção da designação órfã**

#### **6.1.1 Acesso a financiamento comunitário para I&D**

Existe também financiamento disponível para empresas que realizam o desenvolvimento de medicamentos órfãos nos EUA e no Japão.

Nos EUA, o financiamento é atribuído através do programa de apoios para medicamentos órfãos da FDA (*Orphan Grants Program*).<sup>23</sup> (Anexo II)

São concedidos ainda outros benefícios financeiros extra (*Extramural Grant Programs*) tais como, isenção de taxas aquando da revisão do pedido de AIM de medicamentos órfãos, créditos fiscais de 50% dos gastos incorridos durante a fase de EC e bolsas de financiamento para estudos clínicos de segurança e eficácia.<sup>6</sup> (Anexo II)

No Japão, o financiamento para o desenvolvimento de medicamentos/dispositivos médicos para doenças raras é concedido pelo Instituto Nacional de Inovação Biomédica (NIBIO).<sup>12,23</sup>

#### **6.1.2 Scientific advice e assistência ao protocolo**

A EMA estimula as empresas a considerar a coordenação do momento da assistência ao protocolo com um pedido de *scientific advice* dado pela FDA.

A possibilidade de aconselhamento científico, durante as atividades de pesquisa e desenvolvimento, também se encontra disponível no Japão e é concedida pelo MHLW, PMDA e NIBIO.<sup>12,23</sup>

#### **6.1.3 Redução de taxas**

No Japão, durante o período de concessão de apoio da NIBIO, 12% dos gastos incorridos para estudo e desenvolvimento de medicamentos órfãos/dispositivos médicos podem ser declarados como taxas de crédito.<sup>12</sup>

### **6.2 Submissão do pedido de AIM**

#### **6.2.1 Revisão Prioritária**

Tal como nos EUA, também no Japão, os *dossiers* de medicamentos órfãos/dispositivos médicos designados estão sujeitos a uma revisão prioritária, concedida pela PMDA, para obter uma AIM. Uma taxa reduzida para a revisão é aplicável nesta categoria.<sup>12</sup>

## 6.2.2 Exclusividade de mercado

Nos EUA após a concessão de AIM para um medicamento órfão designado, os promotores beneficiam de 7 anos de exclusividade de mercado.<sup>6</sup>

Tal como na Europa, a exclusividade de mercado protege apenas a indicação aprovada para o medicamento órfão designado.

A FDA pode mais tarde aprovar novas indicações, não protegidas pela exclusividade de mercado, para o mesmo medicamento na mesma doença rara.<sup>20</sup>

No Japão, o período de exclusividade de mercado é de 10 anos após a concessão de AIM.<sup>6</sup>

Pode-se afirmar que no passado a indústria farmacêutica dirigia as suas forças para o desenvolvimento de fármacos *blockbuster* que visavam o tratamento das patologias mais prevalentes na população, tal como a hipertensão arterial e a diabetes.

Contudo, com a expiração de patentes, a entrada simultânea de genéricos e biossimilares, os EC cada vez mais dispendiosos e as mudanças na saúde a nível global, o modelo *blockbuster* tornou-se cada vez menos viável.

Deste modo, as iniciativas e os incentivos criados para o desenvolvimento de medicamentos “*niche buster*”, permitiu às empresas renovar esforços de investigação e conseguir maximizar as suas hipóteses na obtenção de uma AIM.<sup>6</sup>

No seguimento desta monografia e para ilustrar o enquadramento regulamentar a nível europeu, descrevem-se brevemente dois casos de estudo.

## 7. DOENÇAS RARAS EM PORTUGAL: CASOS DE ESTUDO

### 7.1 Caso I. Designação órfã concedida - Cancro do trato biliar

Os BTC representam menos de 1% de todos os cancros e afetam maioritariamente uma população idosa, com predomínio nos homens.<sup>29</sup>

Os BTC surgem a partir das células epiteliais da árvore biliar. Este tipo de cancros classificam-se segundo a sua origem anatómica em colangiocarcinomas intra-hepáticos (IHCC), colangiocarcinomas extra-hepáticos (EHCC) e cancros da vesícula biliar (GBC). Dos adenocarcinomas do trato biliar, o IHCC é o cancro mais comum.<sup>30</sup>

De acordo com os autores SQUADRONI, M. *et al.* no RARECAREnet project de 2008, existiam em 2013 cerca de 13.000 novos casos de colangiocarcinomas por ano na Europa e a sua incidência era 40% superior nos homens face às mulheres.<sup>29</sup>

Normalmente, este grupo de cancros raros é diagnosticado em estado avançado, o que piora o prognóstico do doente.<sup>30</sup> A sua etiologia é desconhecida, sendo a maior parte diagnosticada esporadicamente entre a quinta e a sétima décadas de vida, apresentando maior incidência nos homens, devido ao predomínio de colangite esclerosante primária.<sup>29,31</sup>

A incidência dos BTC varia também de acordo com a geografia, sendo tradicionalmente mais comuns nos países asiáticos. No entanto, a sua incidência tem vindo a aumentar nos países ocidentais nas últimas décadas.<sup>30</sup>

Os principais fatores de risco associados a esta tipologia de cancros são a inflamação crónica e a lesão das células do trato biliar, induzida pela obstrução do fluxo biliar.<sup>29,30</sup> No processo inflamatório estão envolvidas citocinas pró-inflamatórias, que promovendo o stress oxidativo contribuem para o processo de carcinogénese. Consequentemente, o stress oxidativo leva à inibição dos mecanismos de reparação do DNA originando-se ainda, oxisteróis a partir do colesterol biliar que favorecem a proliferação, migração e invasão tumoral.<sup>29</sup> Existem ainda outros fatores de risco associados, tais como colangite esclerosante primária, malformações fibropolicísticas da árvore biliar, cistos vesiculares não tratados, hepatites B ou C, esteatose hepática e exposição a agentes químicos e/ou radionuclídeos.<sup>29,30</sup>

Nos países ocidentais, o colangiocarcinoma está associado à colangite esclerosante primária, ao passo que, nos países orientais, a infeção parasitária por *Opistorchis Viverrini* e *Clonorchis Sinensis*, conhecida por colangiohepatite piogénica, é o fator que desencadeia a doença.<sup>29</sup>

Os doentes em estadios precoces são geralmente assintomáticos, contudo em estados mais avançados, os testes anormais da função hepática, perda de peso, icterícia, dor abdominal e hepatomegalia permitem o diagnóstico da doença.<sup>29,32</sup>

As abordagens de tratamento são diversificadas e dependem principalmente do estadio de evolução da doença.<sup>32</sup> Em doentes precoces, a cirurgia de remoção do tumor constitui o único tratamento potencialmente curativo para o colangiocarcinoma, todavia as recorrências após a cirurgia são frequentes.<sup>29,31</sup> Outra alternativa de tratamento passa pela quimioterapia sistémica em situações de metastização.<sup>30</sup> A quimioterapia adjuvante após cirurgia, assim como a quimioterapia paliativa, no caso de tumores irresssecáveis, constituem também opções de tratamento.<sup>31</sup>

Atualmente, o tratamento *standard* de primeira linha para a doença avançada passa pela terapêutica combinada de gencitabina com cisplatina. No entanto, a segunda linha de tratamento recorre à monoterapia ou à associação de gencitabina com fluoropirimidina.<sup>29</sup>

A taxa de resposta clínica à abordagem quimioterápica apresenta-se baixa, com uma sobrevida de 5 anos inferior a 10% para os três tipos de BTC.<sup>30</sup> A morte pode ocorrer devido a sépsis biliar, falha hepática e estados de caquexia.<sup>31</sup>

A 19 de março de 2015, a CE concedeu a designação órfã à molécula 5,10,15,20-tetrakis (2,6-difluoro-3-N-methylsulfamoylphenyl) bacteriochlorin, desenvolvida pela empresa portuguesa Luzitin S.A., para o tratamento do BTC. O promotor apresentou dados que suportam os potenciais benefícios clínicos desta terapêutica, devido ao seu mecanismo de ação diferente face aos tratamentos existentes.<sup>32</sup>

O produto de investigação 5,10,15,20-tetrakis (2,6-difluoro-3-N-methylsulfamoylphenyl) bacteriochlorin, também designado por *redaporfin* (LUZ 11) representa um novo método de tratamento aplicável a praticamente todos os tumores sólidos acessíveis a iluminação minimamente invasiva fornecida por um laser de fibra óptica.<sup>33,34</sup>

A terapia fotodinâmica (PDT) é um procedimento que requer a administração de um agente fotossensibilizante (ativado por luz), que neste caso é a *redaporfin*, um novo fotossensibilizador.<sup>35</sup> Quando injetada no doente, a molécula é absorvida pelas células, fazendo-se incidir posteriormente uma luz laser com um comprimento de onda específico na área cancerígena. Nesse momento, a molécula é ativada e na presença de oxigénio, produz espécies reativas de oxigénio (ROS) que provocam a destruição seletiva do tumor.<sup>32,36</sup>

Para além da destruição fotoquímica das células cancerígenas, a PDT erradica os vasos sanguíneos do tumor e pode originar uma resposta imunológica contra as células tumorais.<sup>35,36</sup>

Pode-se afirmar que a PDT com *redaporfin* apresenta benefícios clínicos superiores face a outras terapêuticas oncológicas disponíveis, na medida em que é uma terapia direcionada, é menos invasiva que a cirurgia e poder ser combinada com outras formas de tratamento, podendo ser repetida várias vezes.<sup>36</sup>

Aquando da submissão do pedido de designação órfã, nenhum EC com a *redaporfin* em doentes com BTC tinha começado e a molécula não havia sido designada como medicamento órfão noutros lugares para esta indicação.<sup>32</sup>

Um estudo realizado em roedores para avaliar a toxicidade intravenosa de dose única da PDT com *redaporfin*, demonstrou que este tratamento possuía perfis aceitáveis de tolerabilidade e segurança, o que diminuía os possíveis riscos associados nos primeiros ensaios em humanos.<sup>35</sup>

Atualmente, a principal indicação da *redaporfin* está dirigida para o tratamento do cancro avançado da cabeça e do pescoço.<sup>33</sup> Para este fim, está em curso um EC de Fase I/II iniciado em 2014 intitulado “Ensaio Clínico aberto para investigação da tolerabilidade, farmacocinética e

*efeito antitumoral após terapia fotodinâmica com doses únicas ascendentes de LUZ11, em doentes com cancro avançado de cabeça e pescoço”*.<sup>34,37</sup>

Uma das principais indicações de destino será o tratamento do BTC, tendo estado prevista para 2016 uma submissão à FDA de um pedido de designação órfã.<sup>33</sup>

## **7.2 Caso II. Medicamento órfão aprovado - Polineuropatia Amiloidótica Familiar**

A PAF é uma doença rara, endémica na região Norte de Portugal, que foi descrita pela primeira vez em 1952 pelo Professor Corino de Andrade no artigo ANDRADE, C. - **A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves**. Brain. 75:3 (1952) 408-427.<sup>38</sup>

A PAF é uma doença neurodegenerativa hereditária e altamente incapacitante.<sup>39</sup> A doença é causada por mutações no gene da transtirretina, localizado no cromossoma 18, originando-se assim uma proteína disfuncional. Atualmente, são conhecidas mais de 100 mutações genéticas diferentes, contudo, a mutação mais comum é a que leva à substituição de um aminoácido valina por metionina na posição 30 (mutação Val30Met). Esta mutação é a variante mais comum, tendo sido identificados focos endémicos em Portugal, Suécia e Japão.<sup>40,41</sup>

No início julgava-se que esta doença era restrita aos focos endémicos referidos, mas devido aos progressos nas técnicas de análise genética, sabe-se hoje, que a PAF é uma doença diagnosticada em todo o mundo. No entanto, esta pode apresentar características fenotípicas variáveis consoante os indivíduos e a localização geográfica.<sup>42</sup>

Em Portugal, as zonas de maior incidência são Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Serra da Estrela e Figueira da Foz, sendo reportada uma prevalência de 1 caso em cada 1000 pessoas.<sup>38,39</sup>

A PAF é uma doença autossómica dominante, ou seja, cada doente tem pelo menos um dos pais que padece da patologia. A maioria dos portadores é heterozigótico para a doença, portanto, se um dos progenitores for afetado existe 50% de probabilidade de transmissão da doença à descendência e no caso dos dois serem afetados a hipótese de transmissão passa para 75%.<sup>38</sup>

A transtirretina (TTR) é uma proteína maioritariamente produzida nos hepatócitos e em menor escala no epitélio pigmentar da retina e no plexo coroide cerebral. Funciona como transportador plasmático da hormona tiroxina e como proteína de ligação para a vitamina A, sendo estruturalmente constituída por quatro monómeros articulados na forma de um tetrâmero.<sup>38</sup> As mutações genéticas subjacentes originam alterações conformacionais na TTR que instabilizam o tetrâmero e promovem a sua dissociação em monómeros.

Consequentemente, estes monómeros precipitam sob a forma de depósitos amiloides em vários tecidos, nomeadamente nos nervos autonómicos e periféricos, no trato gastrointestinal e no miocárdio.<sup>38,40</sup> Da interação das fibras amiloides depositadas com a membrana citoplasmática das células nervosas (Células de Schwann), resulta o influxo de cálcio. A elevada concentração de cálcio intracelular é tóxica para as células e culmina com a geração de radicais livres de oxigénio, que por sua vez, vão favorecer a peroxidação lipídica da membrana levando à apoptose.

A lesão nas células de Schwann bem como no endotélio dos capilares, onde a deposição amiloide também ocorre, promove fenómenos inflamatórios que originam uma desmielinização progressiva e perdas neuronais.<sup>38</sup>

Dada a descrição fisiopatológica supracitada, constata-se que a PAF é uma polineuropatia periférica (sensorial e motora) associada a distúrbios autonómicos.<sup>41</sup>

A idade em que começam os sintomas da doença é variável e difere entre doentes provenientes de focos endémicos e não endémicos. Em Portugal, está descrito um início precoce entre os 30-40 anos (idade média 33 anos) comparativamente a regiões não-endémicas, onde a doença inicia numa fase mais tardia (depois dos 60 anos).<sup>39,42</sup>

A neuropatia sensorial, motora e autonómica progressiva culmina com estados de caquexia e complicações cardíacas, renais e oculares graves. Se a PAF não for tratada, a morte ocorre 10-20 anos após o início dos sintomas.<sup>38</sup>

Com base no algoritmo de evolução da doença desenvolvido por Coutinho *et al.* em 1980, constata-se que esta polineuropatia se divide por três estádios diferentes, consoante a sintomatologia e sinais associados.<sup>40,42</sup> Os sintomas iniciais da doença manifestam-se nas extremidades do corpo, como por exemplo, dormência nos pés e dor espontânea. Neste primeiro estadio (estadio I) os depósitos amiloides afetam pequenas fibras nervosas e modificam a sensação de dor e temperatura. Posteriormente, a doença progride e afeta fibras nervosas maiores, fibras motoras, existindo perda de equilíbrio e dificuldades na marcha (estadio II). O défice sensorial e motor avança atingindo-se uma fraqueza generalizada, que restringe o doente a uma cama ou cadeira de rodas (estadio III).<sup>38,42</sup> Existe ainda uma disfunção autonómica associada à PAF que é caracterizada por hipotensão ortostática, distúrbios gastrointestinais (vómitos, diarreia, obstipação) que provocam perda de peso, e ainda por transtornos génito-urinários.<sup>41,42</sup>

Atualmente, o diagnóstico desta neuropatia passa pela clínica, genética molecular (sequenciação do gene da TTR) e pelo estudo histológico (deteção de depósitos amiloides através de biopsia).<sup>39,42</sup>



Os tratamentos disponíveis hoje em dia compreendem o recurso à terapêutica “clássica” bem como a estratégias inovadoras.

O transplante hepático é o *standard* no tratamento. Como a síntese de TTR mutada ocorre principalmente no fígado, o transplante permitirá eliminar a produção de proteína disfuncional retardando a progressão da doença. No entanto, este não impede que a deposição amiloide ocorra noutros locais. A recomendação de transplante apenas está indicada em doentes cujo diagnóstico genético e histológico seja positivo e que se encontrem numa fase inicial da doença (estadio I).<sup>40,42</sup>

Novas abordagens farmacoterapêuticas surgem com o desenvolvimento dos estabilizadores do tetrâmero da TTR e com as estratégias silenciadoras de genes.

Em agosto de 2006, o COMP concedeu a designação órfã à molécula *tafamidis* e, em novembro de 2011, a EMA aprova-o como medicamento órfão: Vyndaqel<sup>®</sup>.<sup>43</sup>

O *tafamidis* ao estabelecer uma ligação seletiva com o recetor da tiroxina na TTR garante a estabilidade do tetrâmero e impede que este se dissocie em monómeros, inibindo assim, a formação de fibras amiloides que se depositariam nos tecidos. Este medicamento está indicado no tratamento do estadio I da PAF para atrasar as disfunções neurológicas periféricas.<sup>39,43</sup>

O célebre Ensaio Clínico Fx-005, multicêntrico, aleatorizado, duplamente-cego e controlado por placebo que durou 18 meses, avaliou a segurança e eficácia da toma de 20 mg de Vyndaqel<sup>®</sup> uma vez por dia em 128 doentes diagnosticados com PAF (estadio I) associada à mutação Val30Met. Dos resultados obtidos, concluiu-se que os doentes tratados com *tafamidis* apresentaram menor detioração na função neurológica e uma menor progressão da doença face aos doentes tratados com placebo.<sup>40,44</sup>

Os dados demonstram ainda que o *tafamidis* é geralmente bem tolerado, sendo reportados como principais efeitos adversos infeções do trato urinário, dor abdominal superior e diarreia.<sup>40,42</sup>

Refere-se ainda que este medicamento está aprovado sob condições adicionais de monitorização e sob circunstâncias excecionais. Isto significa que, no momento da aprovação, apesar do promotor não deter informação científica completa acerca do medicamento, a Agência considerou que existia um balanço benefício/risco favorável para a doença rara em questão. O medicamento é aprovado, mas monitorizado mais intensivamente que outros medicamentos. No entanto, esta aprovação condicionada implica que sejam requeridos pela EMA mais dados de uso a longo prazo, que completem e atualizem a informação disponível acerca deste medicamento. As circunstâncias excecionais, na aprovação do medicamento, devem-se ao facto do requerente ter demonstrado

impossibilidade de apresentar dados mais abrangentes sobre segurança e eficácia, por causa da raridade subjacente à doença a que se destina e às limitações do conhecimento científico na área.<sup>43</sup>

As terapias emergentes para tratamento da doença recaem sob as técnicas de silenciamento genético, nomeadamente técnicas de *small interfering RNA* e de oligonucleótidos *antisense*, para as quais estão a decorrer atualmente ensaios clínicos (APOLLO: patisiran (ALN-TTR02) EC de fase III e IONIS-TTR Rx EC de fase II/III) que terminarão no final de 2017.<sup>39,45,46</sup>

Várias tem sido as iniciativas que têm dinamizado o *cluster* das doenças raras numa tentativa de aproximar as empresas farmacêuticas à realidade destes doentes. Refere-se, em seguida, mais um progresso alcançado pela UE, que visa transpor fronteiras e aproximar os EM naquilo que se designa como uma Estratégia Integrada para as Doenças Raras.

## 8. ESTRATÉGIA INTEGRADA PARA AS DOENÇAS RARAS

Atualmente, na UE estima-se que existam cerca de 5000-8000 doenças raras distintas, que afetam cerca de 6-8% da população (entre 27 a 36 milhões de pessoas).<sup>5</sup>

Devido à sua especificidade, este tipo de patologias requer uma abordagem global e uma combinação de esforços para reunir recursos e compartilhar conhecimentos entre todos os países da UE.

A CE identificou assim duas prioridades comunitárias principais a este nível. Em primeiro lugar, a necessidade de emissão de recomendações que permitissem aos EM desenvolver Planos Nacionais ou Estratégias que integrem as ações por si desenvolvidas no campo das doenças raras e em segundo lugar, a necessidade de criação de Redes de Referência Europeias (ERN) sobre doenças raras para ligar centros de especialização e profissionais de diferentes países.<sup>47</sup>

Deste modo, a 8 de junho de 2009, foi emitida uma *Guideline* para ação no campo das doenças raras, propondo:

- Que cada EM estabeleça e implemente um Plano Nacional ou Estratégia para as doenças raras no âmbito dos seus sistemas sociais e de saúde até ao final de 2013, de acordo com as orientações emitidas pelo *European Project for Rare Diseases National Plans Development* (EUROPLAN);
- Codificação das doenças raras em cada EM, de modo a permitir uma maior rastreabilidade das mesmas nos sistemas de informação em saúde;
- Identificar as pesquisas em curso em cada EM, de modo a determinar-se o estado da arte das doenças em questão;

- Criação de Centros de Referência de doenças raras em cada EM;
- Reconhecimento dos Centros de Referência a nível europeu;
- Maior envolvimento das Associações de doentes na criação de políticas;
- Garantia de financiamento adequado para sustentabilidade a longo prazo das infraestruturas desenvolvidas.<sup>47</sup>

Em Portugal, a Portaria n.º 194/2014 de 30 de setembro de 2014 transpôs as recomendações europeias no que concerne ao estabelecimento do conceito, aprovação e reconhecimento de Centros de Referência Nacionais para diagnóstico e tratamento de doenças raras.<sup>48</sup>

Atualmente, Portugal estabeleceu a sua Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020 que foi elaborada por uma Comissão interministerial, intersectorial e interinstitucional.

O grupo de trabalho definiu como principais prioridades estratégicas no âmbito das doenças raras para 2016:

- **Coordenação de cuidados clínicos e sociais** (melhorar intervenções diagnósticas, terapêuticas e de reabilitação em articulação com a inclusão social);
- **Acesso ao diagnóstico precoce** (definir critérios de diagnóstico precoce e implementar normas clínicas de prescrição de testes genéticos);
- **Acesso ao tratamento** (divulgar informação sobre a doença rara e novas terapêuticas);
- **Informação clínica e epidemiológica** (promover a utilização sistemática do portal *Orphanet* como fonte de informação e criar um registo nacional de doenças raras a disponibilizar aos Centros de Referência);
- **Investigação** (identificação das investigações em curso em Portugal no âmbito destas doenças);
- **Inclusão social e cidadania** (reconhecer as necessidades das Associações de doentes).<sup>49</sup>

Refere-se ainda que as primeiras ERN foram disponibilizadas em março de 2017, envolvendo mais de 900 centros de especialização de cerca de 300 hospitais em 26 EM.<sup>5</sup>

Como resultado da enorme variabilidade de doenças raras e do desconhecimento clínico acerca das abordagens e tratamentos em caso de situações de urgência, surge em Portugal, em 2014, a Norma 008/2014 (atualizada em fevereiro de 2017), que veio implementar a criação de um Cartão da Pessoa com Doença Rara (CPDR).<sup>50</sup>

O CPDR permite assim que os profissionais de saúde, em situações de emergência, acedam a informação adequada sobre a situação clínica e a recomendações de atuação.

Deste modo, as intervenções são direcionadas e os doentes são facilmente encaminhados para os Centros de Referência que os acompanham.<sup>50</sup>

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A criação de legislação sobre doenças raras foi o impulso que consignou o reconhecimento e a visibilidade merecidas a estas doenças. Hoje, são identificadas mundialmente como uma das áreas de intervenção prioritária no seio das decisões políticas em saúde.

A aliança entre as Autoridades regulamentares, a indústria farmacêutica e as Associações de doentes permitiu uma maior consciencialização pública destas doenças e direcionou esforços para a investigação e desenvolvimento de tratamentos nestas áreas negligenciadas.

O emergente desenvolvimento, a nível europeu, de parcerias entre redes especializadas no diagnóstico e tratamento de doenças raras, demonstra uma sincronia internacional de informação de modo a fornecer ao doente o acesso à inovação mais recente. Em maio de 2013, e segundo a página oficial da EURORDIS, esta Associação assinou um memorando de entendimento com a Associação de Doentes do Japão (JPA), visando assim unir estas duas organizações em prol da partilha de informação e comunicação entre pessoas com doenças raras na Europa e no Japão. Também nos EUA, várias têm sido as iniciativas que pretendem dinamizar este “raro universo”. Neste contexto, o lançamento de um novo programa de financiamento para a investigação sobre a história natural de algumas doenças raras (*Orphan Products Natural History Grants Program*), constitui, uma recente iniciativa em curso para conduzir novos produtos para o mercado.

Sendo assim, o aumento que se tem verificado ao longo dos anos no número de medicamentos órfãos no mercado, reflete a evolução do modelo de abordagem destas doenças, (Anexo III e IV). Atualmente, trabalha-se em paralelo intercontinental para que os diagnósticos sejam feitos o mais precocemente possível e para que o contínuo desenvolvimento de terapêuticas preencha, cada vez mais, as lacunas médicas ainda existentes.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORPHANET - **Sobre as doenças raras**. [Acedido a 12/02/2017]. Disponível na Internet: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=PT](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=PT).
2. EUROPEAN UNION - **Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products**. Official Journal of the European Communities. (1999).
3. SEPODES, B.; MOTA-FILIFE, H. - **Doenças Raras e Medicamentos Órfãos**. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2:1 (2013) 59-62.
4. SHARMA, A. *et al.* - **Orphan drug: Development trends and strategies**. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences. 2:4 (2010) 290-299.
5. EUROPEAN COMMISSION - **Rare Diseases: Policy**. [Acedido a 11/08/2017]. Disponível na Internet: [https://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/policy\\_en](https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en).
6. KAKKAR, A.; DAHIYA, N. - **The Evolving Drug Development Landscape: From Blockbusters to Niche Busters in the Orphan Drug Space**. Drug Development Research. 75 (2014) 231-234.
7. HALL, A.; CARLSON, M. - **The current status of orphan drug development in Europe and the US**. Intractable & Rare Diseases Research. 3:1 (2014) 1-7.
8. ORPHANET - **Sobre medicamentos órfãos**. [Acedido a 23/02/2017]. Disponível na Internet: <http://www.orpha.net/national/PT-PT/index/sobre-medicamentos-%C3%B3rf%C3%A3os/>.
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Committe for Orphan Medicinal Products (COMP)**. [Acedido a 27/02/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000263.jsp&mid=WCO0b01ac0580028e30](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000263.jsp&mid=WCO0b01ac0580028e30).
10. JOPPI, R. *et al.* - **Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU**. European Journal of Clinical Pharmacology. 69 (2013) 1009-1024.
11. GONÇALVES, A. - **Regulamento Europeu relativo aos Medicamentos Órfãos: 10 anos de experiência e perspectivas futuras**. Ordem dos farmacêuticos: Colégio da Especialidade em Assuntos Regulamentares. (2011).
12. MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE - **Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System**. [Acedido a 02/07/2017]. Disponível na Internet: [http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan\\_drug.html](http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html).
13. TIWARI, J. - **Navigating through orphan medicinal product regulations in EU and US - Similarities and differences**. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 71 (2015) 63-67.

14. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). **Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for orphan designation.** UK: European Medicines Agency, 2002. [Acedido a 01/07/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/09/WC500003773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/09/WC500003773.pdf)
15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **How to apply for orphan designation.** [Acedido a 01/07/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000519.jsp&mid=WC0b01ac05804ece5e).
16. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION - **How to Apply for Orphan Drug Designation.** [Acedido a 04/07/2017]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm365086.htm>.
17. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION - **Public Identification of Orphan Drug Designation.** [Acedido a 08/07/2017]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm267378.htm>.
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Orphan medicinal product designation.** UK: European Medicines Agency, 2015. [Acedido a 23/01/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2011/03/WC500104234.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2011/03/WC500104234.pdf).
19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Annual report on development.** [Acedido a 25/03/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000343.jsp&mid=WC0b01ac058061f018](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000343.jsp&mid=WC0b01ac058061f018).
20. U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION - **Amendment to orphan-drug designation, Annual reports of holder of orphan-drug designation, Orphan-drug exclusive approval.** [Acedido a 08/07/2017]. Disponível na Internet: [https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=91b7be5e87481538e33a4c0a76ba7183&n=21y5.0.1.1.6&r=PART&ty=HTML#se21.5.316\\_126](https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=91b7be5e87481538e33a4c0a76ba7183&n=21y5.0.1.1.6&r=PART&ty=HTML#se21.5.316_126).
21. EUR-LEX, ACCESS TO EUROPEAN UNION LAW – **Comunicação da Comissão sobre a aplicação dos artigos 3.º, 5.º e 7.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 relativo aos medicamentos órfãos.** [Acedido a 08/07/2017]. Disponível na Internet: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:52016XC1118\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:52016XC1118(01)).
22. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Marketing authorisation and market exclusivity.** [Acedido a 25/03/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000392.jsp&mid=WC0b01ac058061f019](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000392.jsp&mid=WC0b01ac058061f019).

23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Orphan incentives**. [Acedido a 26/03/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000393.jsp&mid=WC0b01ac058061f017).
24. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Orphan designation: research and development**. [Acedido a 18/04/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001778.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c74](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001778.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c74).
25. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Scientific advice and protocol assistance**. [Acedido a 26/03/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9).
26. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Health technology assessment bodies**. [Acedido a 14/08/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners\\_and\\_networks/general/general\\_content\\_000476.jsp&mid=WC0b01ac0580236a57](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000476.jsp&mid=WC0b01ac0580236a57).
27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Supporting SMEs**. [Acedido a 19/04/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000059.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000059.jsp&mid=WC0b01ac05800240cc).
28. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Authorisation of medicines**. [Acedido a 26/03/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000109.jsp&mid=WC0b01ac0580028a47).
29. SQUADRONI, M. et al. - **Cholangiocarcinoma**. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 116 (2017) 11-31.
30. ZHAO, D.; LIM, KH. - **Current biologics for treatment of biliary tract cancers**. Journal of Gastrointestinal Oncology. 8:3 (2017) 430-440.
31. ORPHANET - **Cholangiocarcinoma**. [Acedido a 06/08/2017]. Disponível na Internet: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10951&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=cholangiocarcinoma&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Cholangiocarcinoma&title=Cholangiocarcinoma&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10951&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cholangiocarcinoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Cholangiocarcinoma&title=Cholangiocarcinoma&search=Disease_Search_Simple).
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Public summary of opinion on orphan designation EU/3/15/1470**. [Acedido a 07/08/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/05/human\\_orphan\\_001541.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2015/05/human_orphan_001541.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b).
33. LUZITIN S.A - **Redaporfin (LUZ 11)**. [Acedido a 07/08/2017]. Disponível na Internet: <http://www.luzitin.pt/luz11.php>

34. EU CLINICAL TRIALS REGISTER - **EudraCT Number: 2013-003133-14**. [Acedido a 07/08/2017]. Disponível na Internet: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003133-14/PT#D>.
35. ROCHA, L. *et al.* - **Intravenous Single-Dose Toxicity of Redaporfin-Based Photodynamic Therapy in Rodents**. International Journal of Molecular Sciences. 16 (2015) 29236-29249.
36. LUZITIN S.A - **Photodynamic Therapy (PDT)**. [Acedido a 07/08/2017]. Disponível na Internet: <http://www.luzitin.pt/pdt.php>
37. CLINICALTRIALS.GOV - **Photodynamic Therapy With LUZII in Advanced Head and Neck Cancer**. [Acedido a 07/08/2017]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02070432?term=LUZII&rank=1>.
38. LOPES, R. *et al.* - **Corino de Andrade disease: mechanisms and impact on reproduction**. JBRA Assisted Reproduction. 21:2 (2017) 105-114.
39. PARRA, J. - **Polineuropatia amiloidótica familiar**. In: Congresso Científico Anual NEF/AAC,10, Coimbra. Doenças Raras e Medicamentos Órfãos: Acesso à Inovação Terapêutica. Serviço de Neurologia: CHUC, 2016.
40. BARREIROS, A. *et al.* - **Familial amyloidosis: Great progress for an orphan disease**. Journal of Hepatology. 62 (2015) 483-485.
41. ORPHANET - **Polineuropatia amiloidótica familiar**. [Acedido a 09/08/2017]. Disponível na Internet: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PT&data\\_id=11720&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=polineuropatia-amiloidotica-familiar&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doen%20E7as%20relacionadas=Polineuropatia-amiloid-tica-familiar&title=Polineuropatia-amiloid-tica-familiar&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PT&data_id=11720&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=polineuropatia-amiloidotica-familiar&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Grupo%20de%20doen%20E7as%20relacionadas=Polineuropatia-amiloid-tica-familiar&title=Polineuropatia-amiloid-tica-familiar&search=Disease_Search_Simple).
42. ANDO, Y. *et al.* - **Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians**. Orphanet Journal of Rare Diseases. 8:31 (2013).
43. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Vyndaqel**. [Acedido a 10/08/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human\\_med\\_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002294/human_med_001498.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
44. PFIZER - **Pfizer's Vyndaqel® (tafamidis) First Therapy Approved in the European Union for the Rare and Fatal Neurodegenerative Disease Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP)**. [Acedido a 10/08/2017]. Disponível na Internet: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizers-vyndaqel-tafamidis-first-therapy-approved-european-union-rare-and-fatal-neurod>



45. CLINICALTRIALS.GOV - **APOLLO: A Phase 3 Multicenter, Multinational, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR)-Mediated Polyneuropathy (Familial Amyloidotic Polyneuropathy-FAP).** [Acedido a 15/08/2017]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01960348?recrs=d&cond=Amyloidosis%2C+Familial&rank=1>.
46. CLINICALTRIALS.GOV - **A Phase 2/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of ISIS 420915 in Patients With Familial Amyloid Polyneuropathy.** [Acedido a 15/08/2017]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01737398?recrs=d&cond=Amyloidosis%2C+Familial&rank=2>.
47. EUROPEAN UNION - **Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases.** Official Journal of the European Union (2009).
48. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 194/2014 de 30 de Setembro.** Diário da República. I:188 (2014) 5103-5108.
49. MINISTÉRIO DA SAÚDE, DA EDUCAÇÃO E CIÊNCIA E DA SOLIDARIEDADE, EMPREGO E SEGURANÇA SOCIAL - **Despacho n.º 2129-B/2015, Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020.** Diário da República. 2:41 (2015).
50. DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - **Norma n.º 008/2014, Cartão da Pessoa com Doença Rara** (2014).

## II. ANEXOS

### Anexo I – FDA’S ORPHAN DRUG MODERNIZATION PLAN – June 29, 2017

Como se pode constatar pelos anexos III e IV, o número de pedidos de designação órfã tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos. Este aumento de submissões deve-se em primeiro lugar ao sucesso da implementação do *Orphan Drug Act* e ainda ao progresso científico. Hoje, existe uma maior compreensão da base genética das doenças o que permite uma melhor definição de *targets* e maior sucesso em I&D de medicamentos órfãos.

Face ao exposto anteriormente, a Agência necessita assegurar-se de que concede de forma eficiente novas designações, dando resposta aos pedidos de designação órfã em tempo útil.

Deste modo, a FDA procedeu em junho de 2017 à modernização do seu procedimento de designação de medicamentos órfãos. Este plano foi concebido para eliminar a acumulação de pedidos de designação órfã pendentes e para garantir que no futuro a Agência agiliza as novas submissões. O plano compreende duas etapas sumariamente descritas em seguida:

#### FDA’S 90 IN 90 PLAN

1. Em 90 dias (até ao dia 21 de Setembro de 2017) a FDA completará as revisões de todos os pedidos de designação de medicamentos órfãos com mais de 120 dias;
  - Criação de uma equipa constituída por revisores experientes exclusivamente para revisão de pedidos de designação, começando pelos mais antigos;
  - Criação de um “*Designation Review Template*” de modo a aumentar a eficiência e a consistência das avaliações;
  - Colaboração do OOPD com o *Office of Pediatric Therapeutics* para analisarem em conjunto pedidos de designação para doenças pediátricas raras. O OPT realiza a revisão pediátrica e o OOPD a revisão da doença rara. Esta colaboração iniciou a 15 de maio de 2017.
2. Após o dia 21 de setembro de 2017 a Agência compromete-se a responder, no prazo de 90 dias, a 100% de todos os novos pedidos de designação que sejam submetidos. A FDA estabelece assim uma calendarização do procedimento de designação, tal como acontece a nível europeu.
  - Criação de um “*FDA Orphan Products Council*” para tratar de questões científicas e regulamentares relacionadas com estes produtos.<sup>1</sup>

**Anexo II – FDA Orphan Grants Program**

**Orphan Grants  
Program**

***Orphan Drug Designation Program***

Este apoio auxilia os requerentes a obter o “*orphan status*” para medicamentos ou produtos biológicos, destinados ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças raras que afetam <200.000 pessoas nos EUA ou que afetam >200.000 pessoas (tendo assim que se demonstrar a não recuperação dos custos de desenvolvimento e comercialização).

***Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher Program***

Um requerente que receba uma AIM para um medicamento ou produto biológico para tratar uma doença pediátrica rara, habilita-se a um *voucher* que poderá ser utilizado para receber uma revisão prioritária aquando da próxima submissão de AIM para um produto diferente.

***Humanitarian Use Device (HUD) Program***

Este programa, designa dispositivos médicos que se destinam a beneficiar os doentes no tratamento ou diagnóstico de uma doença ou condição que afeta < 8000 indivíduos nos EUA por ano.<sup>2</sup>

**Extramural Grant  
Programs**

***Orphan Products Clinical Trials Grants Program***

Este apoio concede financiamento para EC que avaliam a segurança e a eficácia de medicamentos, produtos biológicos, dispositivos médicos ou nutracêuticos para doenças raras.

***Natural History Grants Program***

Este programa apoia estudos que promovem o desenvolvimento de produtos para doenças raras, através da caracterização da história natural dessas doenças, identificação de genótipos e fenótipos em subpopulações, desenvolvimento e/ou validação de biomarcadores, medidas de *outcome* clínico e de diagnóstico complementar.

***Pediatric Device Consortia (PDC) Grant Program***

Este apoio dispõe de financiamento para desenvolver consórcios sem fins lucrativos, que estimulem o desenvolvimento de dispositivos médicos pediátricos. Embora sob tutela do OOPD, este programa pretende abranger dispositivos médicos que possam ser utilizados em várias doenças pediátricas e não apenas nas doenças pediátricas raras.<sup>2</sup>

**Anexo III – EMA - Overview da designação de medicamentos órfãos desde 2000.**

<b>Ano</b>	<b>Pedidos submetidos</b>	<b>Opiniões positivas COMP</b>	<b>Pedidos Retirados</b>	<b>Opiniões negativas COMP</b>	<b>Designações concedidas CE</b>	<b>Medicamentos Órfãos autorizados</b>
2017	135	86 (58%)	62 (42%)	1 (1%)	81	9
2016	330	220 (72%)	82 (27%)	2 (1%)	209	14
2015	258	177 (65%)	94 (35%)	1 (1%)	190	14
2014	329	196 (76%)	62 (24%)	2 (1%)	187	15
2013	201	136 (69%)	60 (30%)	1 (1%)	136	7
2012	197	139 (72%)	52 (27%)	1 (1%)	148	10
2011	166	111 (70%)	45 (29%)	2 (1%)	107	5
2010	174	123 (70%)	51 (29%)	2 (1%)	128	4
2009	164	113 (83%)	23 (17%)	0 (0%)	106	9
2008	119	86 (73%)	31 (26%)	1 (1%)	73	6
2007	125	97 (83%)	19 (16%)	1 (1%)	98	13
2006	104	81 (79%)	20 (19%)	2 (2%)	80	9
2005	118	88 (75%)	30 (25%)	0 (0%)	88	4
2004	108	75 (74%)	22 (22%)	4 (4%)	73	6
2003	87	54 (56%)	37 (40%)	1 (1%)	55	5
2002	80	43 (57%)	32 (42%)	2 (3%)	49	4
2001	83	62 (70%)	26 (29%)	1 (1%)	64	3
2000	72	26 (81%)	3 (10%)	0 (0%)	14	0
<b>Total</b>	<b>2850</b>	<b>1913 (71%)</b>	<b>751 (28%)</b>	<b>24 (1%)</b>	<b>1886</b>	<b>137</b>

(Adaptado de: Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation, 25 de Julho de 2017 - EMA/COMP/406092/2017)<sup>3</sup>

**Anexo IV – FDA - Overview da designação de medicamentos órfãos desde 1998.**

<b>Ano</b>	<b>Pedidos submetidos</b>	<b>Designações concedidas FDA</b>	<b>Medicamentos Órfãos aprovados</b>
2015	472	354	41*
2014	467	293	48*
2013	346	260	33*
2012	264	189	26*
2011	306	203	26*
2010	323	192	14*
2009	250	160	19*
2008	185	165	15*
2007	181	101	27*
2006	191	149	20*
2005	174	121	18*
2004	174	130	13*
2003	167	89	11*
2002	115	63	14*
2001	129	78	6*
2000	88	68	14*
1999	94	79	20*
1998	123	67	20*

\* drugs and biologics (Adaptado de: PAREXEL Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2016/2017)<sup>4</sup>

### Referências Bibliográficas consultadas em Anexos

1. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION - **FDA's Orphan drug modernization plan**. [Acedido a 18/08/2017]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/UCM565068.pdf>
2. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION - **Developing Products for Rare Diseases & Conditions**. [Acedido a 26/08/2017]. Disponível na Internet: [www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm](http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm)
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation**. [Acedido a 17/08/2017]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2017/07/WC500232366.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2017/07/WC500232366.pdf)
4. PAREXEL International Corporation - **PAREXEL Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2016/2017**. United States of America: Mark P. Mathieu, 2016. ISBN 978-0-9963462-2-1.