

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**IMPACTO REGULAMENTAR NO DESENVOLVIMENTO E ACESSO DE
MEDICAMENTOS PARA A ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL**

Jéssica Alexandra Pereira Francisco

Dissertação orientada pelo Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha e
coorientada pelo Professor Doutor Bruno Miguel Nogueira Sepodes

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**IMPACTO REGULAMENTAR NO DESENVOLVIMENTO E ACESSO DE
MEDICAMENTOS PARA A ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL**

Jéssica Alexandra Pereira Francisco

Dissertação orientada pelo Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha e
coorientada pelo Professor Doutor Bruno Miguel Nogueira Sepodes

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

2021

I. Resumo

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neuromuscular rara de etiologia genética, caracterizada pela perda progressiva da função muscular. Apesar dos avanços científicos e esforços que se concretizaram ao nível da investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, no sentido de reverter, atrasar e/ou interromper o declínio progressivo da função motora e da incapacidade, verificam-se, ainda, inúmeras necessidades médicas insatisfeitas. Desta forma, considera-se impreterível a existência de padrões regulamentares para avaliar a eficácia e a segurança de um tratamento prospetivo, estabelecer a relação benefício-risco em grupos de doentes vulneráveis e acelerar o acesso ao mercado de novos medicamentos promissores com indicações terapêuticas para a doença. Neste âmbito, em 1983 e 2000, foi promulgada nos Estados Unidos da América (EUA) e na União Europeia (UE), respetivamente, legislação destinada à regulação de medicamentos órfãos, estabelecendo políticas de desenvolvimento e de investigação de medicamentos órfãos através da criação de mecanismos de incentivos e ferramentas regulamentares.

Não obstante, apesar do considerável progresso terapêutico observado, no que respeita ao número de medicamentos disponíveis no mercado, é impostergável contínuos investimentos nos processos de investigação e desenvolvimento e uma estreita colaboração de intercâmbio de informação entre os diferentes intervenientes no processo, particularmente entre indústria farmacêutica, agências reguladoras, doentes, comunidade académica e científica.

Esta dissertação analisa o quadro regulamentar dos medicamentos órfãos na UE e EUA, mecanismos de incentivos, ferramentas regulamentares e impacto regulamentar no desenvolvimento e acesso de medicamentos para a AME. Por fim, será abordada a avaliação da relação benefício-risco de dois medicamentos com indicações para a AME e o seu impacto económico.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal, Medicamentos Órfãos, Assuntos Regulamentares, nusinersen e onasemnogene abeparvovec.

II. Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare genetic neuromuscular disease, characterized by the progressive loss of muscular function. Despite scientific efforts done in research and development of new medicines, to slow down, interrupt and even revert the progressive decline of motor function, there are still several unmet medical needs. Thus, is considered indispensable the existence of regulatory standards to evaluate the effectiveness and safety during prospective treatments, to establish risk-benefit relations within groups of vulnerable patients and, to accelerate access to market of new promising medicines with therapeutic indication for SMA. In that context, in 1983 and 2000, it was enacted in the United States of America (USA) and European Union (EU), respectively, legislation with the purpose to regulate orphan medicines, establish politics to stimulate research and development by the creation of incentives and regulatory framework.

Despite the considerable therapeutical efforts in terms of medicines available in the market, it is peremptory to continue investing in research and development, establish close partnership relations across the all participants in the process, such as scientific community, pharmaceutical industry, regulatory agencies and patients.

This thesis analyses the regulatory framework for orphan medicines in the EU and USA, incentive mechanisms, regulatory tools and the impact of those policies for the development and access of medicines for SMA. Lastly, is made an evaluation of the benefit-risk relation for two medicines indicated for SMA and their economic impact.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy, Orphan Medicines, Regulatory Affairs, nusinersen and onasemnogene abeparvovec.

Agradecimentos

O meu desejo tornou-se realidade e, por isso, gostaria de manifestar os meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que muito contribuíram para a concretização de um dos meus projetos de vida, pois sem a sua preciosa colaboração isto não seria possível.

Em primeiro lugar, agradecer aos meus pais, por todo o esforço, paciência e sacrifício que fizeram para me proporcionar o melhor futuro possível e por todo o amor e apoio incondicional.

À minha irmã e aos meus avós, que me ensinaram a ser perseverante e a lutar pelos meus sonhos, pelas palavras de incentivo e de conforto. Muito do que sou hoje é devido aos grandes ensinamentos que me deram ao longo da vida.

Ao Francisco, pela força transmitida, paciência, amizade, companheirismo e pelo amor demonstrado em todo o caminho que já percorremos juntos.

Ao Professor Doutor João Rocha e Bruno Sepodes, por todo o apoio, disponibilidade e dedicação prestadas para a concretização deste projeto.

Aos meus tios e primos, por estarem sempre presentes.

Índice

I.	Resumo	2
II.	Abstract	5
III.	Índice de Figuras.....	13
IV.	Índice de Tabelas	15
V.	Índice de Gráficos.....	17
VI.	Abreviaturas	19
1.	Atrofia Muscular Espinhal.....	23
1.1	Mecanismo Genético da Atrofia Muscular Espinhal.....	23
1.2	Epidemiologia da Atrofia Muscular Espinhal.....	25
1.3	Classificação Clínica da Atrofia Muscular Espinhal.....	25
1.3.1	Tipo 0	25
1.3.2	Tipo 1 ou Doença de <i>Werdnig-Hoffmann</i>	26
1.3.3	Tipo 2 ou Doença de <i>Dubowitz</i>	26
1.3.4	Tipo 3 ou Doença de <i>Kugelberg-Welander</i>	27
1.3.5	Tipo 4.....	27
1.4	Diagnóstico da AME	28
2.	Abordagens Terapêuticas para a Atrofia Muscular Espinhal	31
2.1	Tratamento Sintomático.....	31
2.2	Tratamento Farmacológico	31
2.1.1	Aumento dos níveis de proteína SMN	32
2.1.2	Terapias “ <i>SMN Independent</i> ”	36
3.	Procedimentos Regulamentares subjacentes à concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o Spinraza [®] , Zolgensma [®] e Evrysdi [™]	37
3.1	Enquadramento Regulamentar para os Medicamentos Órfãos nos Estados Unidos da América.....	37
3.2	Ferramentas Regulamentares e Mecanismos de Incentivo para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos Órfãos, nos Estados Unidos da América.....	40
3.2.1	Designação de Via Rápida (<i>Fast Track Designation</i>).....	46
3.2.2	Revisão Prioritária (<i>Priority Review</i>).....	47
3.2.3	Aprovação Acelerada (<i>Accelerated Approval</i>)	48
3.2.4	Designação de Terapia Inovadora (<i>Breakthrough Therapy Designation</i>) ...	50

3.2.5 Designação de Terapia Avançada em Medicina Regenerativa (<i>Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation</i>).....	52
3.3 Procedimento de concessão de AIM para o Spinraza [®] , Zolgensma [®] e Evrysdi [™] nos Estados Unidos da América.....	53
3.4 Enquadramento Regulamentar para os Medicamentos Órfãos na União Europeia.....	54
3.5 Ferramentas Regulamentares e Mecanismos de Incentivo para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos Órfãos, na União Europeia.....	55
3.5.1 Ferramentas Regulamentares para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos Órfãos, na União Europeia.....	62
3.5.1.1 Processo de Avaliação Acelerada.....	63
3.5.1.2 Autorização de Introdução no Mercado Condicional.....	64
3.5.1.3 Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais.....	65
3.5.1.4 Programa de Uso Compassivo.....	66
3.5.1.5 Via de Acesso Adaptativa (<i>Adaptative Pathways</i>).....	67
3.5.1.6 <i>Priority Medicines</i> (PRIME).....	69
3.5.1.7 <i>Innovation Task Force</i> (ITF).....	70
3.5.1.8. Aconselhamento Científico e Assistência Protocolar.....	70
3.5.1.9. Medidas Pós- Autorização.....	71
3.5.1.10. Colaboração entre Autoridades Competentes: EMA e FDA.....	72
3.5.1.11 EUnetHTA - Colaboração EMA/ Autoridades de ATS.....	73
3.5.1.12 Programa de Acesso Precoce.....	74
3.5.2 Procedimento de concessão de AIM do Spinraza [®] , Zolgensma [®] e Evrysdi [™] na União Europeia.....	77
4. Impacto dos Incentivos Regulamentares no Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos para a AME.....	79
4.1 Análise do impacto no desenvolvimento de medicamentos para a AME.....	81
4.2 Análise do impacto em termos do acesso de medicamentos para a AME.....	85
4.3 Análise do impacto em termos de Saúde Pública.....	91
4.4 Impacto global por parte da Indústria Farmacêutica.....	92
4.5 Análise do impacto em termos orçamentais do Serviço Nacional de Saúde.....	93
5. Avaliação da Relação Benefício-Risco entre os medicamentos Spinraza [®] e Zolgensma [®]	97
5.1 Ensaio Clínicos com Spinraza [®] em doentes sintomáticos com manifestações precoces.....	98
5.1.1 Ensaio Clínicos CS3A.....	98
5.1.2 Ensaio Clínicos ENDEAR.....	99

5.1.3 Ensaio Clínico CS11-SHINE	100
5.1.4 Ensaio Clínico EMBRACE.....	101
5.2 Ensaios Clínicos com Zolgensma® em doentes sintomáticos com manifestações precoces	101
5.2.1 Ensaios Clínicos CL-101 e START.....	101
5.2.2 STRIVE-US.....	102
5.3 Comparação dos benefícios clínicos em doentes sintomáticos com manifestações precoces	103
5.4 Ensaios Clínicos com Spinraza® em doentes sintomáticos com manifestações tardias (Tipo 2 e 3)	110
5.4.1 Ensaio Clínico CS1 e CS10	110
5.4.2 Ensaio Clínico CS2 e CS12	110
5.4.3 Ensaio Clínico CHERISH	110
5.5 Ensaios clínicos com Spinraza® em doentes pré-sintomáticos	112
5.5.1 Ensaio Clínico NURTURE	112
5.6 Ensaios clínicos com Zolgensma® em doentes pré-sintomáticos.....	113
5.6.1 Ensaio Clínico SPR1NT	113
5.7 Comparação dos benefícios clínicos em doentes pré-sintomáticos.....	113
6. Avaliação Económica: Spinraza® e Zolgensma®	119
6.1 Medição das Consequências	121
6.2 Medição dos Custos.....	121
7. Desafios Regulamentares para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos para a AME e Perspetivas Futuras	125
8. Conclusão	129
Bibliografia.....	133

III. Índice de Figuras

Figura 1 – Mecanismo Genético da Atrofia Muscular Espinhal	24
Figura 2 – Mecanismo de ação do nusinersen.....	33
Figura 3 – Mecanismo de ação do onasemnogene abeparvovec-xio.....	35
Figura 4 – Esquematização do processo para a concessão do Estatuto de Medicamento Órfão, nos EUA	41
Figura 5 - Enquadramento do procedimento regulamentar desde a investigação e desenvolvimento até à concessão da AIM nos EUA	45
Figura 6 - Esquematização do processo para concessão da Designação de Medicamento Órfão	58
Figura 7 – Procedimento de AIM por Procedimento Centralizado na UE	62
Figura 8 - Procedimento de AIM Condicional	65
Figura 9 – Via de Acesso Adaptativa	69
Figura 10 – Ensaio Clínicos para o Spinraza [®] e Zolgensma [®]	97
Figura 11 – Curva de Kaplan-Meier comparando o tempo até à morte ou ventilação permanente para o nusinersen e onasemnogene abeparvovec.....	106
Figura 12 – Modelo esquemático para representação de doentes Pré-Sintomáticos e AME Tipo 1	120

IV. Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação Clínica da Atrofia Muscular Espinhal.....	28
Tabela 2 – Comparação dos mecanismos e ferramentas reguladoras disponibilizadas pela FDA e EMA	79
Tabela 3 - Monitorização do Consumo do nusinersen, nos hospitais do SNS (janeiro a dezembro de 2019).....	94
Tabela 4 – Peso do nusinersen na despesa total com medicamentos em diversos países da Europa.....	95
Tabela 5 – Caraterísticas iniciais dos participantes dos ensaios clínicos ENDEAR, CS3A, CL-101 e STRIVE-US	104
Tabela 6 – Caraterísticas dos participantes dos ensaios clínicos ENDEAR, CS3A, CL-101 e STRIVE-US.....	106
Tabela 7 – Resultados de ensaios clínicos para o CHOP-INTEND na AME Tipo 1 ..	109
Tabela 8 – Resultados de ensaios clínicos para os diferentes parâmetros da função motora em doentes com AME Tipo 1	109
Tabela 9 – Caraterísticas iniciais dos participantes do ensaio clínico CHERISH	111
Tabela 10 – Caraterísticas iniciais dos participantes dos ensaios clínicos NURTURE e SPRINT	113
Tabela 11 – Eventos e Reações Adversas reportados nos ensaios clínicos CL-101, ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS 1, CS 2, CS 10, CS 12 e NURTURE	115
Tabela 12 – Caraterísticas iniciais dos participantes dos ensaios clínicos	120
Tabela 13 – Preço de Aquisição dos Medicamentos.....	122
Tabela 14 – Custos associados ao Zolgensma®	122
Tabela 15 - Custos associados ao Spinraza®	122
Tabela 16 – Custos relacionados com os diferentes estados de saúde.....	123
Tabela 17 – Comparação de Custos e Rácio Incremental Custo-Efetividade para o Spinraza® e Zolgensma®, para AME Pré-Sintomática e AME Tipo 1	124

V. Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Idade de início de ação da doença e diagnóstico, por tipo de AME	29
Gráfico 2 - Número de Ensaio Clínicos registados na base de dados <i>ClinicalTrials.gov</i> destinados ao estudo da AME (1986 a abril de 2020)	84
Gráfico 3 – Número total de processos de Designação/ Estatuto de Medicamento Órfão, na UE e EUA, respetivamente e AIM (2005 a setembro de 2020).....	86
Gráfico 4 - Quota de mercado global, para a AME, segmentada pelos tipos de AME .	88
Gráfico 5 – Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos.....	94
Gráfico 6 – Média da variação do total de pontuação referente à ferramenta HINE-2, no Grupo Teste e Controlo, no ensaio clínico ENDEAR	108

VI. Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AME – Atrofia Muscular Espinhal

ASO – Oligonucleótido Antisense (*Antisense Oligonucleotide*)

ATS – Avaliação de Tecnologias de Saúde

AUE- Autorização de Utilização Excepcional

BLA - Pedido de Licença para Medicamentos Biológicos (*Biologics License Application*)

CAT – Comité de Avaliação de Terapias Avançadas da Agência Europeia do Medicamento (*Committee for Advanced Therapies*)

CBER - Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos Biológicos (*Center for Biologics Evaluation and Research*)

CDER - Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA (*Center for Drug Evaluation and Research*)

CE – Comissão Europeia

CHMP – Comité dos Medicamentos de Uso Humano da Agência Europeia do Medicamento (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)

COMP – Comité de Medicamentos Órfãos da Agência Europeia do Medicamento (*Committee for Orphan Medicinal Products*)

DTI – Designação de Terapia Inovadora

EA – Evento Adverso

EM – Estado Membro

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EMG - Eletromiografia

EMV – Esperança Média de Vida

EUA – Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

FD&C Act - *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*

FDASIA - *Food and Drug Administration Safety Innovation Act*

HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*

IND - Pedido de Investigação de Novos Medicamentos (*Investigational New Drug Application*,

IRB – Conselho de Revisão Institucional Local (*Institutional Review Board*)

ITF – *Innovation Task Force*

mRNA – RNA Mensageiro

NCALD - Neurocalcina Delta

NDA - Pedido de Novo Medicamento (*New Drug Application*)

ODA – *Orphan Drug Act*

OOPD - Gabinete de Desenvolvimento de Medicamentos Órfãos da FDA (*Office of Orphan Products Development*)

PAES - Estudos de Eficácia Pós-Autorização (*Post Authorisation Efficacy Studies*)

PAP – Programa de Acesso Precoce

PASS - Estudos de Segurança Pós-Autorização (*Post Authorisation Safety Studies*)

PDUFA - *Prescription Drug User Fee Act*

PIP – Plano de Investigação Pediátrico

PLS3 - Plastina-3

PMEs – Pequenas e Médias Empresas

Pré-IND - Pré- investigação do novo medicamento (*Pre-investigational New Drug Application*)

QALY – Anos de Vida Ajustados à Qualidade (*Quality-Adjusted Life Years*)

SAWP - Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico (*Scientific Advice Working Party*)

SINATS - Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SMN – Sobrevivência do Neurónio Motor (*Survival Motor Neuron*)

SMN1- Gene codificante da proteína SMN

SMN2 - Gene codificante da proteína SMN

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TMAR –Terapias Avançadas em Medicina Regenerativa

UE – União Europeia

VTA – Valor Terapêutico Acrescentado

Introdução

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neuromuscular rara de etiologia genética, caracterizada pela perda progressiva da função muscular. Clinicamente, a doença é classificada em cinco tipos Tipo 0 a Tipo 4, sendo o Tipo 0 a forma mais grave da doença e a principal causa de morte infantil de origem genética, com a maioria das crianças afetadas a não atingirem os dois anos de idade. ^(1,2)

Até muito recentemente, a AME permanecia sem alternativas terapêuticas eficazes, capazes de abrandar ou mesmo inibir a progressão desta doença. Associado a este considerável progresso terapêutico, muito contribuiu a promulgação de legislação, em 1983, nos Estados Unidos da América (EUA), e em 2000 na União Europeia (UE), destinada à regulação de medicamentos órfãos, para a prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de doenças raras, áreas terapêuticas com elevadas necessidades médicas não satisfeitas. Por conseguinte, foram implementadas políticas de desenvolvimento e de investigação de medicamentos órfãos através da criação de mecanismos de incentivos e ferramentas regulamentares para os requerentes. ^(3,4)

Todavia, apesar dos inúmeros benefícios consequentes da implementação de mecanismos reguladores que facilitam o desenvolvimento e acesso precoce ao mercado de medicamentos para doenças raras, designadamente para a AME, muito são os desafios regulamentares impostos, ainda intransponíveis, principalmente fatores de natureza económica, ética, segurança e eficácia do medicamento. ⁽⁴⁾

1. Atrofia Muscular Espinhal

No final do século XIX, Guido Werdnig e Johann Hoffman descreveram a AME como uma doença neuromuscular de etiologia genética, patologicamente caracterizada pela perda de células do corno anterior da substância cinzenta da medula espinhal, com a consequente presença de fraqueza progressiva e tremores, resultando na morte precoce dos indivíduos doentes. ^(1,2)

Efetivamente, a AME é uma doença genética caracterizada clinicamente pela degenerescência progressiva dos neurónios motores alfa que se encontram localizados no corno anterior da substância cinzenta da medula espinhal e, em casos mais graves, dos neurónios motores inferiores do bulbo. Como consequência, os indivíduos portadores da doença apresentam atrofia e fraqueza muscular generalizada, não caracterizadas por alterações a nível cognitivo ou emocional. ^(5,6)

1.1 Mecanismo Genético da Atrofia Muscular Espinhal

Em 95% dos casos, a AME é uma doença autossómica recessiva, provocada pela deleção ou mutação homozigótica nos exões 7 e 8 do gene codificador da proteína de sobrevivência motora, SMN1, que se encontra localizado no cromossoma 5q13.2, comprometendo a produção da proteína de sobrevivência do neurónio motor, SMN, uma proteína essencial para o normal funcionamento e sobrevivência dos neurónios motores. Por esta razão, quando se verificam anomalias a nível do gene SMN1, observa-se uma diminuição da produção de SMN e, conseqüentemente, uma perda seletiva de neurónios motores, conduzindo ao aparecimento de AME. Os restantes casos ocorrem devido a mutações pontuais nos exões 7 e 8 ou a uma deleção isolada no exão 7. ^(5,7-9)

Na verdade, os seres humanos, no cromossoma 5q, apresentam uma cópia muito idêntica ao gene SMN1, o gene SMN2, diferindo deste num único nucleótido, ao nível do exão 7. Em indivíduos saudáveis, a transcrição do gene SMN1 resulta na codificação de um mRNA completo, o que originará uma proteína SMN funcionante e de tamanho completo, com 294 aminoácidos e 32 kDa. ^(5,7,8)

Todavia, ao ocorrer uma mutação translacional silenciosa no gene SMN2, de uma citosina para uma timina, apesar de não resultar numa sequência de aminoácidos diferente, conduz a um *splicing* alternativo do gene SMN2. Por conseguinte, aquando da transcrição do gene SMN2, o exão 7 é removido, originando um mRNA com menor

tamanho, o que resultará na codificação de uma proteína instável e truncada, com 282 aminoácidos e 30.5 kDa, designada SMN Δ 7, que será rapidamente degradada. ^(5,7,8)

No entanto, apesar de ocorrer o *splicing* alternativo, estima-se que cerca de 10% a 15% do pré-mRNA transcrito, é capaz de reter o exão 7, permitindo sintetizar proteínas, ainda que em quantidades variáveis, com um tamanho completo e funcionantes. ^(5,7,8)

Assim, em indivíduos doentes, uma vez que apresentam um gene SMN1 não funcionante, a síntese de proteína SMN está inteiramente dependente da quantidade de proteína produzida através da codificação do gene SMN2, tal como representado na Figura 1. ^(5,7,8)

De facto, o número de cópias do gene SMN2 é variável, sendo que todos os indivíduos possuem, pelo menos, uma cópia do gene. Com efeito, é possível afirmar que o número de cópias deste gene é o principal fator para a existência de uma elevada variabilidade clínica e gravidade do fenótipo da patologia permitindo, ainda, estabelecer uma correlação inversa entre o número de cópias de SMN2 e a gravidade da AME. Por outras palavras, significa dizer que, de um modo geral, indivíduos com um maior número de cópias do gene SMN2, apresentam um fenótipo menos grave da doença. ^(5,7,8)

Porém, em indivíduos doentes com igual número de cópias do gene SMN2, verificam-se variações significativas na expressão fenotípica da doença. Este facto deve-se, principalmente, à existência de outros modificadores genéticos da doença, tais como a Plastina-3 (PLS3) e a Neurocalcina Delta (NCALD). Prevê-se que, num futuro próximo, sejam ainda identificados outros fatores genéticos e fatores modificadores da doença. ^(5,7,8)

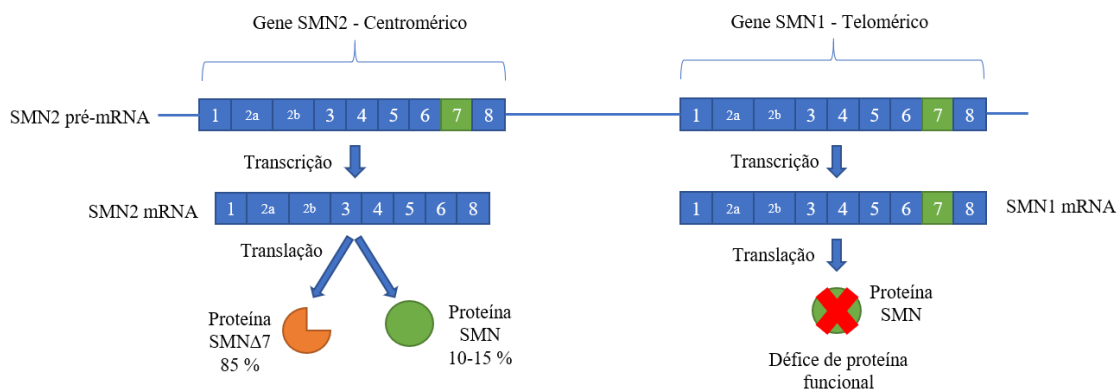


Figura 1 – Mecanismo Genético da Atrofia Muscular Espinhal (Adaptado) ⁽¹⁰⁾

1.2 Epidemiologia da Atrofia Muscular Espinhal

Em Portugal, estima-se que a prevalência da AME seja de 1 por cada 70 000 habitantes e a incidência de 1 em 10 000 nascimentos. Além disso, estima-se que 1 em cada 40 adultos saudáveis, assintomáticos, seja portador do defeito genético. ^(6,8,11)

Apesar de ser considerada uma doença rara, a AME, na sua forma mais grave, é a principal causa monogénica de mortalidade infantil, com a maioria das crianças afetadas a não ultrapassar os dois anos de idade. ^(6,8)

1.3 Classificação Clínica da Atrofia Muscular Espinhal

Clinicamente, a AME apresenta um enorme espetro de expressões fenotípicas, com diferentes graus de gravidade, que se encontra intimamente relacionada com o número de cópias do gene SMN2, correlacionando-se com a idade de surgimento da doença, sobrevivência, nível de função motora atingido e progressão da doença. ⁽⁷⁾

Os subtipos de AME são classificados em cinco grupos clínicos, Tipo 0 a Tipo 4, como sintetizado na Tabela 1. ⁽⁵⁾

Importa salientar que, apesar da divisão dos indivíduos doentes nos diferentes grupos clínicos, verifica-se ainda alguma discussão sobre a adequabilidade da classificação dos indivíduos doentes nos vários subtipos de doença, uma vez que, dentro de um grupo clínico específico, subsistem manifestações de doença com diferentes graus de gravidade. Porém, apesar do esquema de classificação clínica apresentar deficiências, é bastante útil como forma de providenciar informações de prognóstico e tratamento. ⁽⁵⁾

Em todos os grupos clínicos, os indivíduos doentes apresentam fraqueza muscular difusa dos músculos proximais, nomeadamente nos membros inferiores, com diminuição ou ausência dos reflexos osteotendinosos. ⁽⁵⁾

1.3.1 Tipo 0

O Tipo 0 é a forma mais rara e grave da doença, com o início das manifestações a incidirem durante o período fetal e o diagnóstico realizado ao nascimento. Neste grupo clínico, encontram-se os recém-nascidos, cujas manifestações clínicas incluem a arreflexia, fraqueza, hipotonia severa, podendo ainda ser observadas a diminuição de movimentos fetais, defeitos das câmaras cardíacas/ articulações ósseas e falência respiratória. Por estes motivos, a Esperança Média de Vida (EMV) destes indivíduos é inferior a seis meses de vida. ^(5,8-10)

1.3.2 Tipo 1 ou Doença de *Werdnig-Hoffmann*

Também conhecida como a doença de *Werdnig-Hoffmann*, este é o fenótipo mais comum da doença, onde se incluem, aproximadamente, 60% dos indivíduos diagnosticados com AME. ^(5,8)

A inclusão neste grupo implica um diagnóstico até aos seis meses de idade, cujas manifestações clínicas características compreendem a fraqueza muscular proximal progressiva, nomeadamente nos membros inferiores, controlo cefálico deficiente, arreflexia e hipotonia, sendo estas crianças conhecidas como "*floppy infant*". Em fases mais tardias da doença, pode ser observado fraqueza facial. ^(3,5,8,9)

Como consequência da hipotonia, os doentes diagnosticados com este tipo da doença não adquirem a capacidade de levantar, sentar e permanecer sentados sem apoio. De igual forma, como resultado da fraqueza nos músculos intercostais, verificam-se complicações ao nível do trato respiratório, podendo conduzir a bronquiolites virais, constipações e/ou pneumonias. Adicionalmente, estes indivíduos podem apresentar fasciculações da língua e complicações a nível do trato digestivo, devido à fraqueza observada nos músculos do pescoço e peito, dificultando o processo de mastigação e deglutição. ^(3,5,8)

Consequentemente, o quadro evolutivo da doença caracteriza-se por insuficiência respiratória e, caso não sejam utilizadas medidas de suporte respiratório, a EMV destes doentes é inferior a dois anos. ^(5,8)

1.3.3 Tipo 2 ou Doença de *Dubowitz*

Comummente denominada como AME Tipo 2, a Doença de *Dubowitz* representa aproximadamente 20% a 30% dos indivíduos doentes diagnosticados com a doença. ^(5,8)

Fenótipo menos grave do que a AME Tipo 1, esta doença manifesta-se em crianças entre os seis e os dezoito meses de idade, geralmente por volta dos quinze meses. ^(5,8,12)

Clinicamente, os indivíduos doentes não adquirem a capacidade de levantar e caminhar autonomamente, conseguindo sentar-se sem apoio, apresentando hipotonia, arreflexia, fraqueza muscular proximal progressiva, mais evidente nos membros inferiores, podendo ainda ser observados tremores nas mãos e dedos. ^(5,8,13)

Como consequência da fraqueza muscular progressiva e hipotonia, estes doentes, geralmente, apresentam complicações como anquilose da articulação temporomandibular, escoliose progressiva e a ocorrência de fraturas ao mínimo trauma. Do mesmo modo, devido à escoliose progressiva e fraqueza da musculatura intercostal, é

frequente observar-se o aparecimento de doenças a nível do trato respiratório, como a doença pulmonar restritiva e insuficiência respiratória, reduzindo, assim, a EMV destes doentes, que necessitarão de mecanismos de ventilação mecânica, para que possam atingir a idade adulta. ^(5,8,13)

1.3.4 Tipo 3 ou Doença de *Kugelberg-Welander*

A Doença de *Kugelberg-Welander* manifesta-se, aproximadamente, em 10% a 20% dos indivíduos diagnosticados com AME. Caracterizada pela elevada heterogeneidade clínica entre os indivíduos doentes, a sintomatologia inicia-se após os dezoito meses até aos dezoito anos de idade, sendo a EMV semelhante à da população em geral. ^(5,8,13)

Zerres *et al.* (1997) distinguem dois subtipos de doença: a AME Tipo 3a, cuja sintomatologia se manifesta entre os dezoito meses e os três de idade e a AME Tipo 3b, caracterizada pela ocorrência dos sintomas de doença depois dos três anos de idade. ⁽¹⁴⁾

A nível motor, os indivíduos doentes são dotados de capacidade de caminhar e sentar de forma autónoma e independente. Todavia, à medida que a doença progride, os doentes desenvolvem fraqueza muscular proximal progressiva, afetando predominantemente as pernas, músculos das ancas, progredindo para os braços e ombros. ^(5,8,13)

Não obstante, dado verificar-se heterogeneidade clínica, a gravidade da doença poderá manifestar-se pela perda de mobilidade autónoma, na sua forma mais severa, ou, ao invés, mobilidade independente, capaz de viver a vida adulta com a mínima fraqueza muscular. Na sua forma mais grave, as comorbilidades, geralmente relacionadas com a diminuição da morbidade, são a escoliose, osteoporose e obesidade. ^(5,8)

1.3.5 Tipo 4

A AME Tipo 4 manifesta-se com um fenótipo menos grave e raro, comparativamente com os outros tipos de AME, representando menos de 5% dos indivíduos diagnosticados com a doença. A sintomatologia inicia-se durante a vida adulta, com os doentes a apresentarem uma EMV idêntica à da população em geral. A mobilidade autónoma é preservada, mas o quadro da doença evolui, tal como observado para a AME de Tipo 3, para a fraqueza muscular proximal progressiva, afetando predominantemente as pernas, músculos das ancas, progredindo para os braços e ombros, tremores dos dedos, hipertrofia da panturrilha e fasciculação. ^(5,8,15)

Tabela 1 - Classificação Clínica da Atrofia Muscular Espinhal (Adaptado) ⁽¹⁰⁾

Tipo de AME	Início de ação	Função motora	EMV	Número de cópias de SMN2
0	Fetal/ Pré-natal	Não senta ou anda	< 6 meses	1
1	< 6 meses	Não senta ou anda	< 2 anos	1-3
2	6-18 meses	Senta, mas não anda	> 2 anos/ adulto	2-4
3	> 18 meses	Senta e anda	Adulto	3-4
4	Adulto (20 – 30 anos)	Anda	Adulto	> 4

1.4 Diagnóstico da AME

Uma vez que a AME é uma doença fenotipicamente caracterizável pela sua sintomatologia clínica, o diagnóstico dos indivíduos doentes é realizado, em primeira instância, através da observação e detecção de sinais e sintomas apresentados pelos indivíduos. Caso haja suspeita da presença da doença, os indivíduos são sujeitos a um teste genético molecular, com elevada sensibilidade e especificidade, cujo objetivo é a detecção da deleção homozigótica do gene SMN1. ⁽⁸⁾

Ora, visto que a AME é uma doença determinada pela deleção homozigótica do gene SMN1, caso o resultado do teste seja positivo, confirma-se o diagnóstico de AME. De igual forma, o número de cópias do gene SMN2 é também obtido através da realização do teste, o que poderá prever a gravidade fenotípica da doença. Todavia, se o resultado do teste for negativo, deverão ser realizados outros exames laboratoriais, como os testes de condução nervosa, a medição da enzima creatina-cinase e testes eletrofisiológicos, nomeadamente Eletromiografia, a fim de possibilitar a detecção de outras mutações. ^(8,16)

Estima-se que cerca de 5% dos indivíduos doentes apresentem deleção em apenas um dos alelos do gene SMN1 e mutações pontuais no segundo gene SMN1, tornando-se, nestes casos, impreterível a contagem do número de cópias do gene. Se o indivíduo doente detiver duas cópias do gene SMN1, deverá ser equacionada a presença de outras doenças neuromotoras. ⁽⁸⁾

Porém, em situações em que os indivíduos apresentam sintomas de AME mas o resultado do teste é negativo ou apresentam uma cópia do gene SMN1, deverá ser realizada a sequenciação do gene SMN1, por forma a indagar outras anomalias congénitas ou confirmar o diagnóstico de AME. ⁽¹⁶⁾

Na verdade, Lin *et al.* (2015) afirma que a idade de diagnóstico da doença varia consoante a sua gravidade, o que significa dizer que, quanto mais precoce for o diagnóstico, pior o prognóstico dos indivíduos doentes, apresentando expressões fenotípicas mais graves e uma EMV menor, tal como apresentado no Gráfico 1. ^(16,17)

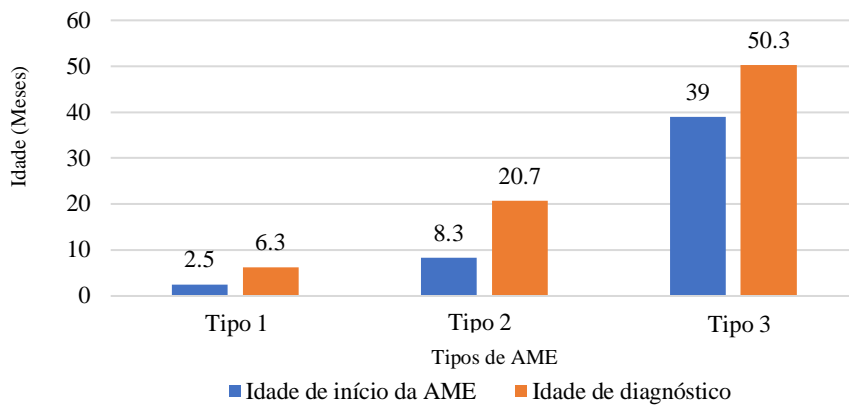


Gráfico 1 - Idade de início de ação da doença e diagnóstico, por tipo de AME (Adaptado) ⁽¹⁶⁾

Importa salientar que, todos os esforços envidados para melhor compreender os mecanismos subjacentes da doença, apontam para a importância de realizar um diagnóstico e tratamentos precoces, com um início de ação quase imediato, a fim de alcançar melhores resultados clínicos em indivíduos doentes. ^(16,18)

2 Abordagens Terapêuticas para a Atrofia Muscular Espinhal

2.1 Tratamento Sintomático

Até muito recentemente, a AME permanecia sem alternativas terapêuticas eficazes, capazes de abrandar ou mesmo inibir a progressão da doença. Até então, os cuidados de saúde limitavam-se a terapêuticas de suporte destinadas a controlar as complicações nutricionais, gastrointestinais e pulmonares (principal causa de mortalidade), cuidados ortopédicos, paliativos e intervenções de reabilitação, por forma a diminuir a carga sintomática associada à doença, proporcionando uma melhor qualidade de vida e, possivelmente, prolongando a vida dos indivíduos doentes. ^(5,8,19)

2.2 Tratamento Farmacológico

Indubitavelmente, o processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos destinados à prevenção, tratamento e/ou diagnóstico de doenças raras, particularmente a AME, é um caminho longo e árduo. Na verdade, aliado a este facto, a AME engloba uma pequena população de indivíduos doentes com características heterogéneas, em que a identificação de biomarcadores adequados e parâmetros substitutivos poderão ser a chave para o rápido diagnóstico desta doença e, conseqüentemente, uma maior probabilidade de sucesso no tratamento da doença. ⁽³⁾

Após se constatar que a AME é uma doença neuromuscular monogénica caracterizada pela deleção homozigótica do gene SMN1, que compromete a produção da proteína SMN, e após a descoberta do gene SMN2, em 1995, o desenvolvimento farmacêutico tem-se concentrado predominantemente no aumento dos níveis de SMN nos indivíduos doentes. Todavia, outras abordagens permanecem em investigação, a fim de aumentar a quantidade de fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da AME. ⁽²⁰⁾

Atualmente, no mercado europeu, apenas estão disponíveis dois fármacos para o tratamento da AME, o nusinersen, sob o nome comercial de Spinraza[®] (Byogen) e o onasemnogene abeparvovec-xio, conhecido pelo nome comercial Zolgensma[®] (Novartis), indicado para o tratamento em doentes com AME Tipo 1. No mercado americano, estão disponíveis três fármacos, sendo eles o Spinraza[®], Evrysdi[™] (Genentech) e o Zolgensma[®]. ^(8,21)

Na verdade, ao longo das últimas décadas, diversos ensaios clínicos têm sido realizados, por forma a investigar diferentes fármacos para o tratamento da AME. Independentemente do seu mecanismo de ação, diversos estudos realizados concluem que

a eficácia apresentada pelos fármacos é tanto maior, quanto mais cedo os doentes forem tratados com os fármacos, na sua forma pré-sintomática ou logo após o início de ação dos sintomas. ⁽²²⁾

Porém, para a terapêutica farmacológica da AME, importa distinguir duas abordagens de tratamento. A primeira abordagem apresenta, como objetivo primário, o aumento dos níveis de proteína SMN, onde se incluem os fármacos nusinersen, onasemnogene abeparvovec-xi e risdiplam. Ao invés, a segunda abordagem concentra-se na melhoria dos resultados clínicos, independentemente dos níveis de proteína SMN nos indivíduos doentes. ^(8,21)

2.1.1 Aumento dos níveis de proteína SMN

Como referido, a primeira abordagem farmacológica foca-se no aumento dos níveis de proteína SMN, uma vez que a AME é consequência da diminuição dos níveis de SMN.

Subjacente a esta abordagem, encontram-se duas estratégias de tratamento:

a) Oligonucleótidos Antisense - nusinersen

A primeira estratégia farmacológica, e que culminou na aprovação do primeiro tratamento indicado para todos os tipos de AME, concentra-se na modificação do *splicing* no gene SMN2, conseguido pelo fármaco nusinersen. ^(5,8,16)

Pertencente à categoria dos Oligonucleótidos Antisense (ASO), este fármaco é um ASO estruturalmente modificado, na forma de fosforotiato 2MOE, desenvolvido para se ligar a uma sequência específica no intrão, posterior ao exão 7. Trata-se de uma sequência de RNA cujo mecanismo de ação converge na interação com o silenciador de *splicing* intrónico, ISS-N1, que se localiza no pré-mRNA do gene SMN2, sendo este dependente de ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas, as hnRNP. ^(5,8,16)

Assim, de um modo geral, o nusinersen foi desenvolvido para deslocar os fatores de *splicing*, as hnRNP desta região que, geralmente, suprimem o *splicing*, conduzindo a um aumento na inclusão do exão 7 e/ou inibição da sua depleção no momento do *splicing* do RNA no gene SMN2, o que resultará num aumento da quantidade de proteína SMN funcional e estável, produzida pela transcrição do gene SMN2, como ilustrado na Figura 2. É certo que, o principal objetivo desta terapêutica é atingir as células do Sistema Nervoso Central (SNC). Todavia, tal como todos os ASOs, o nusinersen tem dificuldades em atravessar a Barreira-Hematoencefálica, pelo que é administrado por via intratecal, através da punção lombar. Este fármaco deverá ser administrado o mais rapidamente

possível, após a confirmação do diagnóstico de AME. A primeira dose do medicamento deverá ser seguida de três doses, consideradas doses de carga, devendo ser administradas às 2, 4 e 9 semanas. A partir desse momento, deverá ser administrada uma injeção a cada 4 meses, até ser observado benefício para os indivíduos. ^(5,8)

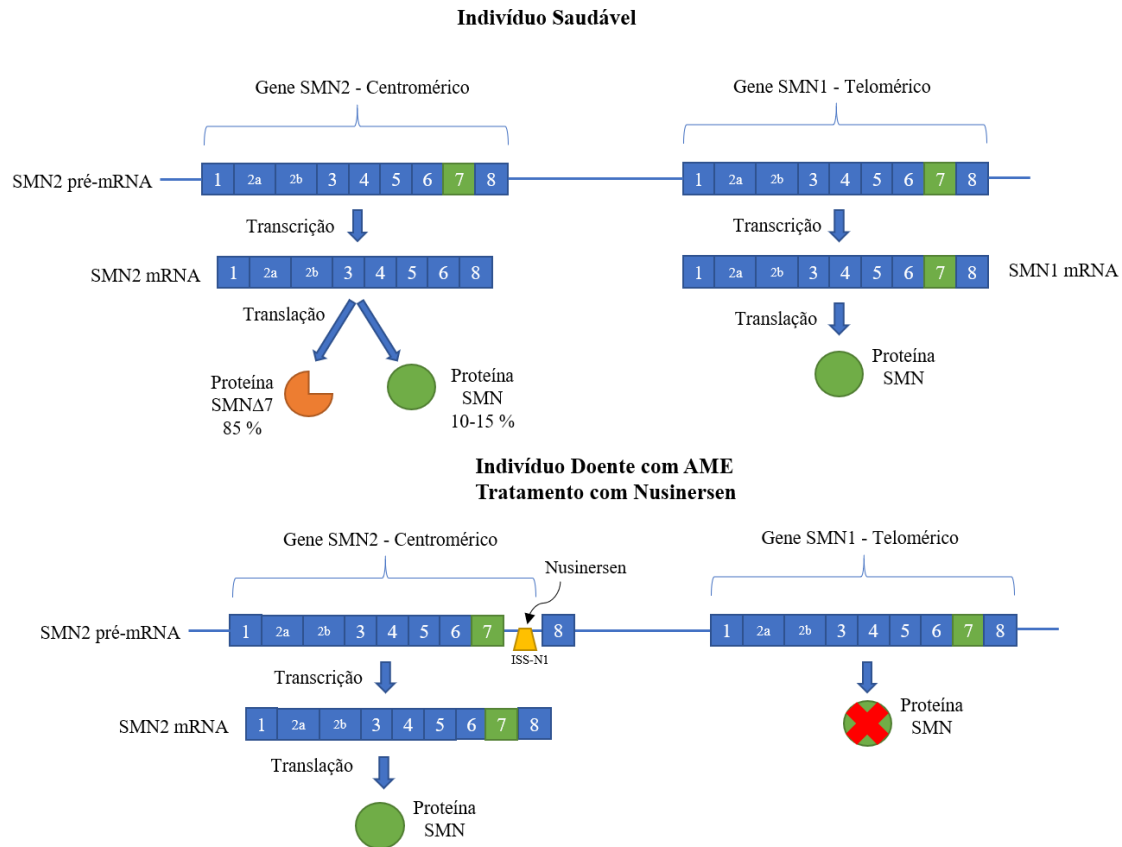


Figura 2 – Mecanismo de ação do nusinersen (Adaptado) ^(5,16)

Quanto à aprovação do medicamento por parte da FDA e EMA, a decisão foi fundamentada através de dados e resultados de eficácia e segurança, obtidos de diversos ensaios clínicos, como o ENDEAR, que concluíram que o nusinersen apresentava um perfil de segurança e eficácia adequado. No entanto, outros ensaios clínicos estão ainda a decorrer, de forma a corroborar os dados de eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento a longo prazo. ^(5,8,10)

b) Terapia Viral Génica: onasemnogene abeparvovec-xio

Dado tratar-se de uma doença monogénica, a terapia génica é a abordagem mais direta para restaurar a expressão da proteína SMN, em indivíduos com AME.

Aprovado em maio de 2019 pela FDA, e em maio de 2020 pela EMA, esta estratégia é alcançada pelo fármaco onasemnogene abeparvovec-xio, conhecido pelo nome comercial Zolgensma[®].^(23,24)

Indicado para o tratamento de doentes com AME Tipo 1, com mutações bi-alélicas no gene SMN1 ou doentes com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2, este fármaco concentra-se na substituição do gene SMN1, recorrendo a um adenovírus associado não patogénico (AAV9), que contém um transgene do gene SMN1, capaz de transportar o gene SMN1 até às células hospedeiras, de modo a ocorrer uma expressão constitutiva da proteína SMN em indivíduos doentes, durante um longo período temporal, como ilustrado na Figura 3. Estudos pré-clínicos em primatas não humanos indicam que o fármaco apresenta capacidade de atravessar a Barreira-Hematoencefálica, pelo que é administrado uma única vez nos indivíduos doentes, por via intravenosa, sendo, portanto, capaz de atingir as células do SNC e restaurar a expressão da proteína SMN.^(16,25)

Quanto à aprovação do medicamento por parte da FDA e EMA, a decisão foi corroborada por dados e resultados obtidos de ensaios clínicos. Através destes resultados, concluiu-se que este medicamento apresenta um perfil de segurança e eficácia favoráveis para a indicação proposta. Todavia, será necessário a realização de ensaios clínicos adicionais, de forma a garantir que a eficácia e o perfil risco-benefício do medicamento são, de facto, adequados, uma vez que foram identificados efeitos indesejáveis como a lesão hepática aguda e o aumento da concentração de enzimas hepáticas.⁽¹⁶⁾

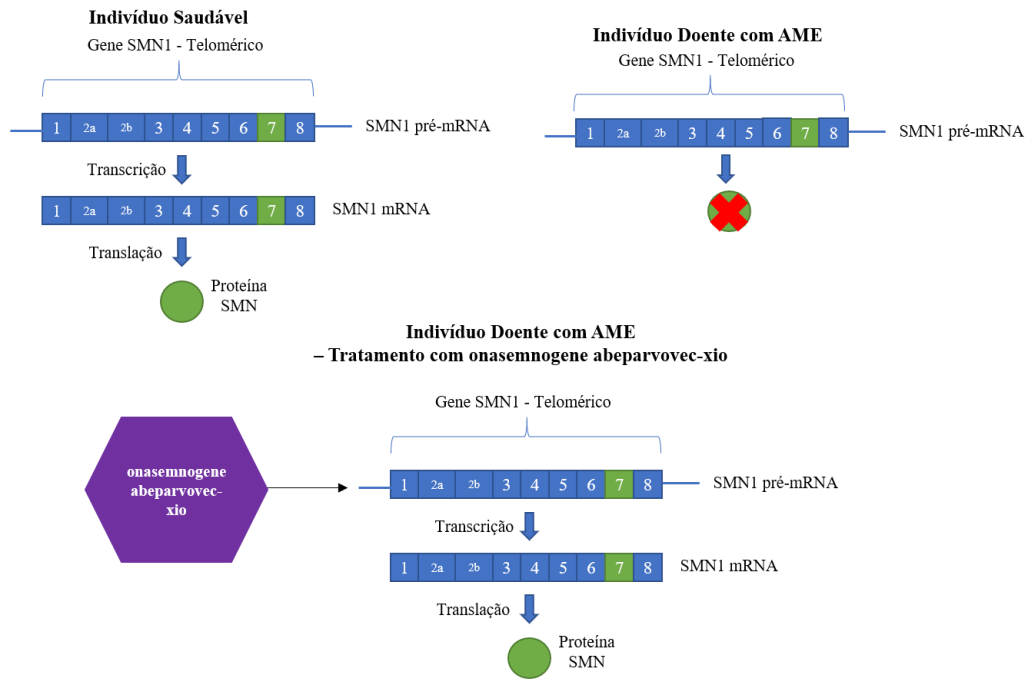


Figura 3 – Mecanismo de ação do onasemnogene abeparvovec-xio (Adaptado) ⁽¹⁶⁾

c) Pequenas Moléculas - LMI070 e risdiplam

Ainda com o objetivo de aumentar os níveis de proteína SMN nos indivíduos doentes pela ativação do promotor SMN2, aumentando a sua expressão, ou pela modificação do *splicing* no gene SMN2, para aumentar a inclusão do exão 7 no gene SMN2, existe, por fim, uma última estratégia, que abarca diferentes fármacos de baixo peso molecular, designados de Pequenas Moléculas, sendo eles o LMI070, com o nome comercial de Branaplam (Novartis) e risdiplam, conhecido como EvrysdiTM. ^(16,21,25)

No que respeita ao seu mecanismo de ação, estes fármacos promovem a inclusão do exão 7, no gene SMN2, tal como ocorre com o fármaco nusinersen, aumentando os níveis de proteína SMN. Ambos são administrados oralmente. Porém, o LMI070 é administrado semanalmente e o risdiplam diariamente. Para estes dois fármacos, ainda estão a decorrer ensaios clínicos, havendo, contudo já evidências de que o risdiplam é seguro, bem-tolerado e eficaz em doentes com AME. ^(26,27)

Importa referir que o Branaplam ainda não se encontra aprovado por qualquer Autoridade Competente, tendo já sido concedida a Designação e Estatuto de Medicamento Órfão por parte da EMA e FDA, respetivamente. Quanto ao EvrysdiTM, apenas se encontra aprovado pela FDA. ^(26,27)

2.1.2 Terapias “*SMN Independent*”

A segunda abordagem farmacológica concentra-se no desenvolvimento de fármacos cujo mecanismo de ação não está relacionado com o aumento dos níveis de proteína SMN, intitulados fármacos “*SMN Independent*”. Não estando diretamente direcionados para a causa genética da AME, dentro desta abordagem encontram-se, de igual forma, duas estratégias farmacológicas, cujo objetivo é melhorar a função e massa muscular dos indivíduos doentes. ^(16,25)

Na primeira estratégia encontram-se agrupados os Agentes Neuroprotetores, tal como o fármaco olesoxime (Hoffman-La Roche/Trophos, S.A.), cujo objetivo é a proteção contra a degradação/ lesão neuronal. Todavia, o seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, sendo expectável que atue a nível das proteínas mitocondriais, de forma a prevenir o excesso de permeabilidade na membrana mitocondrial, em condições de stress. Em ensaios clínicos preliminares realizados, foram observadas melhorias no estado de saúde dos indivíduos doentes e a manutenção da sua função motora. Porém, o desenvolvimento do fármaco foi descontinuado em 2018, por dificuldades encontradas na preparação da formulação, definição da dose mais adequada para ser administrada aos indivíduos doentes e, ainda, resposta às questões solicitadas pelas Autoridades Competentes, relacionadas com o desenvolvimento do novo ensaio clínico de fase III, cuja execução estaria a ser delineada. ^(25,28,29)

Na segunda estratégia, agrupam-se os fármacos inibidores da Miostatina e Ativadores da Troponina no Músculo Esquelético Rápido (FSTA), como o fármaco CK-2127107, também conhecido por Reldesemtiv, envolvido no processo de contração muscular, resultando na melhoria da força muscular e aumento da tolerância ao exercício nos indivíduos doentes. Até à concessão da Designação de Medicamento Órfão pela EMA, em junho de 2019, nenhum ensaio clínico envolvendo o fármaco tinha começado apenas existindo resultados de eficácia provindos de ensaios pré-clínicos. Porém, estes ensaios indicaram que a utilização conjunta de CK-2127107 com nusinersen pode melhorar a função muscular dos indivíduos doentes, quando comparada com os resultados obtidos dos ensaios incluindo apenas nusinersen. ^(2,16,18,25)

Como fármaco inibidor da Miostatina, o fármaco SRK-015 apresenta-se como um anticorpo monoclonal, que potencia o crescimento do tecido muscular, através da ligação à miostatina e, conseqüente, inibição da ação da proteína, principalmente nas células musculares esqueléticas. ^(2,18)

3. Procedimentos Regulamentares subjacentes à concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o Spinraza[®], Zolgensma[®] e Evrysdi[™]

Um dos principais objetivos da Legislação Farmacêutica Europeia e Americana é garantir a proteção da saúde pública, ao assegurar a tríade qualidade, segurança e eficácia de medicamentos de uso humano, tendo igualmente em consideração a sua relação custo-efetividade e, ao mesmo tempo, garantir o acesso equitativo de medicamentos a cidadãos e profissionais de saúde. Neste sentido, antes da disponibilização de medicamentos no mercado, é necessária a sua avaliação e posterior aprovação por Autoridades Reguladoras Competentes, para concessão da AIM.

Como consequência da atribuição de incentivos e benefícios por parte da EMA e FDA aos promotores, verifica-se um elevado estímulo para a investigação e desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, anteriormente sem qualquer terapêutica farmacológica disponível. Todavia, de acordo com o relatório da Associação Americana de Indústrias Farmacêuticas (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, PhRMA), de fevereiro de 2019, estima-se que nos EUA, apesar do elevado número de moléculas disponíveis para o tratamento de doenças raras, aproximadamente 95% das doenças raras permanecem ainda sem alternativas terapêuticas, o que representa uma elevada necessidade médica não satisfeita para os indivíduos doentes, considerando-se como um importante problema de saúde pública. ^(4,30)

Desta forma, uma vez que o Spinraza[®] e o Zolgensma[®] se encontram aprovados pelas duas Autoridades Reguladoras Competentes, a EMA e FDA, e o Evrysdi[™] apenas pela FDA, considera-se pertinente abordar o enquadramento regulamentar subjacente a cada uma das fases para a obtenção da AIM de Medicamentos Órfãos, ferramentas regulamentares e mecanismos de incentivo para o desenvolvimento e acesso de medicamentos, disponibilizados pela FDA e EMA, bem como o seu papel e respetivos departamentos intervenientes no processo de obtenção do Estatuto/ Designação de Medicamento Órfão e pedido de AIM destes medicamentos.

3.1 Enquadramento Regulamentar para os Medicamentos Órfãos nos Estados Unidos da América

Previamente à promulgação da legislação reguladora de medicamentos órfãos, a investigação e o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas a doenças raras não eram considerados uma prioridade para a indústria farmacêutica/ biotecnológica, uma vez que

seria desvantajoso, principalmente a nível económico, desenvolver fármacos para uma coorte reduzida de indivíduos doentes. ⁽³¹⁾

Em 1938, através da promulgação da Lei dos Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, FD&C Act), nos EUA, foi possível regular os processos de registo de medicamentos, na FDA. Somente em 1983, com a promulgação do *Orphan Drug Act* (ODA), surgiu a primeira Norma Regulamentar, destinada a regular, proteger e incentivar a investigação, desenvolvimento e comercialização de medicamentos órfãos. Adicionalmente, esta legislação permitiu harmonizar o conceito de doenças raras, definindo-se como doenças que afetam menos de 200.000 pessoas ou, afetando mais de 200.000 pessoas, doenças das quais não se espera o retorno dos custos de desenvolvimento e comercialização de fármacos após a sua entrada no mercado. Por outras palavras, significa dizer que, para ser considerada uma doença rara, nos EUA, a prevalência da patologia deverá ser inferior a 66 doentes por cada 100.000 habitantes. ⁽³²⁾

Por conseguinte, o objetivo desta legislação destina-se, não só a medicamentos destinados ao tratamento de doenças que afetem menos de 200.000 habitantes, nos EUA, mas também medicamentos para o tratamento de outras patologias, que afetam mais de 200.000 indivíduos, mas para os quais, o custo de desenvolvimento será dificilmente recuperado através das vendas do medicamento, durante o período de exclusividade do medicamento órfão no mercado, prevendo a jurisdição de proteção para os medicamentos órfãos, não excluindo outros medicamentos que não se destinam ao tratamento de doenças raras, através de concessão de patentes. ^(33,34)

Com efeito, face ao disposto nesta diretriz e posteriores atualizações e, uma vez que a AME apresenta uma incidência de, aproximadamente, 1 em cada 10.000 nascimentos e uma prevalência de 9 doentes por cada 100.000 habitantes, nos EUA, é, portanto, considerada uma doença rara, grave e cronicamente debilitante, com a preocupante agravante de apresentar uma elevada necessidade médica não satisfeita. ⁽³⁵⁾

Posteriormente, foi promulgada a Lei das Patentes, destinada a medicamentos órfãos, cujo objetivo seria proteger os mesmos contra concorrentes genéricos e, ao mesmo tempo, desencorajar o desenvolvimento de medicamentos que não são patenteáveis. Embora o seu nível de proteção para os medicamentos órfãos seja menor do que a conferida pelo ODA, esta norma prevê que a FDA, após a concessão do Estatuto de Medicamento Órfão a um medicamento, não poderá conceder, durante um período de cinco a sete anos, igual

estatuto e concessão da AIM a um medicamento concorrente, produzido por uma indústria farmacêutica díspar.⁽³³⁾

Em 1984, depois de verificado que o tempo consumido no decorrer do processo de investigação e desenvolvimento de novos fármacos, bem como o tempo necessário para toda a avaliação do medicamento, por parte da FDA faria com que a patente, após o medicamento alcançar o mercado, vigorasse menos tempo do que o expectável, foi promulgada a Lei de Hatch-Waxman, também designada por “*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*”. Como parte integrante do regulamento da FDA, esta lei destina-se a regular os medicamentos, inclusive medicamentos órfãos. Na verdade, o objetivo desta lei consiste na “restauração” de uma parte do período da validade da patente que teria sido consumida no decorrer do processo de investigação, desenvolvimento e avaliação pela FDA. Esta restauração do termo da patente é limitada a cinco anos e, após a aprovação, o período efetivo de proteção da patente é de 14 anos. Posto isto, seguiu-se, nos EUA, um tempo de mudança, no que diz respeito a medicamentos de referência. O objetivo da FDA seria aumentar a disponibilidade aos consumidores dos medicamentos de referência mais caros, enquanto incentivava a indústria farmacêutica a desenvolver novos medicamentos. No que respeita a medicamentos órfãos, este objetivo é concretizado através de diversos incentivos, nomeadamente a sua exclusividade de mercado. Significa dizer que, após a aprovação de um medicamento órfão pela FDA, esta não pode aprovar um medicamento genérico do medicamento órfão, com a mesma indicação, mas para um promotor diferente, mesmo que sejam fornecidos dados de segurança e eficácia independentes para o medicamento genérico.⁽³³⁾

Após atualização da legislação ODA, em 1988, os requisitos para a apresentação de pedidos para obtenção do Estatuto do Medicamento Órfão sofreram alterações. Nos termos da lei revista, o pedido para obtenção do Estatuto de Medicamento Órfão, deverá ser solicitado antes do pedido para concessão da AIM ou Pedido de Novo Medicamento (*New Drug Application, NDA*).⁽³³⁾

Deste modo, em termos regulamentares, para que a FDA conceda a AIM a um medicamento órfão, é necessário que sejam transpostas duas fases fulcrais:

Fase 1 - Estatuto de Medicamento Órfão: quando um medicamento recebe o Estatuto de Medicamento Órfão, a FDA atribui ao promotor diversos incentivos,

financeiros e protocolares, no sentido de estimular a investigação e o desenvolvimento desse medicamento. ⁽³⁶⁾

Fase 2 - Autorização de Introdução no Mercado: corresponde à fase de aprovação para a comercialização de um medicamento órfão, ao qual é concedido um período de exclusividade de mercado, correspondente a 7 anos. ⁽³⁶⁾

Na verdade, por forma a incentivar e estimular o desenvolvimento e acesso de medicamentos órfãos potencialmente promissores, a legislação americana prevê um conjunto de benefícios e ferramentas regulamentares, incitando a investigação e inovação de terapêuticas no âmbito das doenças raras. ⁽³⁶⁾

3.2 Ferramentas Regulamentares e Mecanismos de Incentivo para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos Órfãos, nos Estados Unidos da América

Nos EUA, os dois principais intervenientes nos processos de atribuição do Estatuto e concessão de AIM a Medicamentos Órfãos são, respetivamente, o Gabinete de Desenvolvimento de Medicamentos Órfãos da FDA (*Office of Orphan Products Development*, OOPD) e o Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA (*Center for Drug Evaluation and Research*, CDER), ou, tratando-se de medicamentos biológicos, o Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos Biológicos (*Center for Biologics Evaluation and Research*, CBER). ⁽³⁷⁻³⁹⁾

De facto, qualquer empresa farmacêutica ou entidade individual, o designado promotor, poderá requerer o Estatuto de Medicamento Órfão, em qualquer fase de desenvolvimento do medicamento, desde que num momento precedente ao pedido de AIM. Este pedido de atribuição do Estatuto poderá ser submetido para fármacos já comercializados, com uma nova indicação terapêutica, para a mesma doença ou para outra condição rara, desde que o promotor apresente dados demonstrativos da sua superioridade comparativamente a um medicamento já aprovado. ⁽³⁸⁻⁴¹⁾

Importa salientar que, de forma a agilizar e harmonizar todo o processo desde a obtenção do Estatuto de Medicamento Órfão até à concessão da AIM, verifica-se uma verdadeira relação simbiótica entre a FDA e as indústrias farmacêuticas, no sentido de acelerar o processo de desenvolvimento e aprovação do medicamento, aconselhamento

científico e assistência protocolar, de modo a facilitar o acesso precoce ao mercado do fármaco, a profissionais de saúde e doentes. ⁽⁴²⁾

Para que seja concedido o Estatuto de Medicamento Órfão, o promotor deverá submeter o seu pedido ao OOPD, através do Programa de Atribuição de Estatuto de Medicamento Órfão, iniciando-se com a submissão de um Formulário de Pedido, de acordo com o ODA. Esta designação irá ser concedida se e só se, se verificarem, as seguintes condições/ critérios, não cumulativamente: ⁽⁴³⁾

- Prevalência da doença: o medicamento ser destinado a uma patologia que afeta menos de 200.000 pessoas nos EUA;
- Racionalidade Científica e Superioridade Clínica;
- Dificuldade de viabilidade e rentabilidade financeira e económica, devido aos custos de investigação e desenvolvimento do medicamento para uma dada indicação, através das vendas esperadas;
- O medicamento não ser rentável no período de 7 anos após a concessão de AIM, independentemente do número de pessoas afetadas pela patologia. ⁽⁴³⁾

Este pedido irá ser revisto pela equipa científica do OOPD. Numa segunda fase, será realizada uma revisão pela equipa líder do OOPD e, posteriormente, pelo Diretor do OOPD. Após a submissão do pedido, a FDA dispõe de 90 dias para comunicar uma resposta relativamente à decisão da atribuição, ou não, do Estatuto de Medicamento Órfão, podendo, por outro lado, ser solicitada informação adicional ao requerente, pelo OOPD, como esquematizado na Figura 4. ^(43,44)

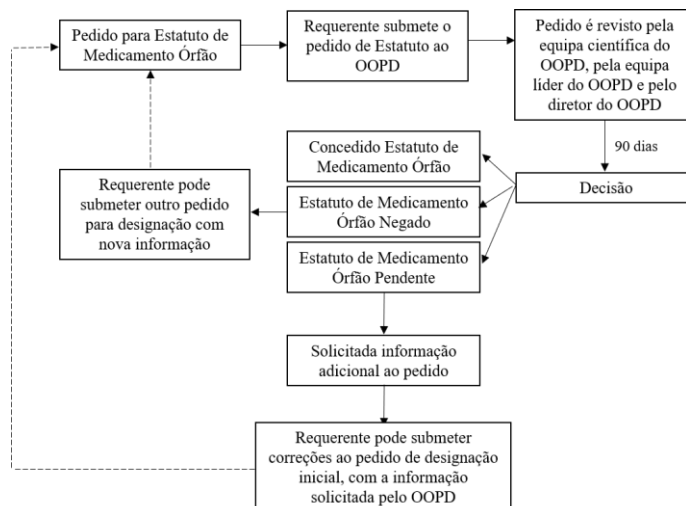


Figura 4 – Esquematização do processo para a concessão do Estatuto de Medicamento Órfão, nos EUA (Adaptado) ⁽⁴⁴⁾

Após a concessão do Estatuto de Medicamento Órfão, e tendo em consideração o previsto pelo ODA, como supramencionado, o promotor usufruirá de diversos incentivos. De entre os incentivos, o promotor poderá beneficiar de:

- 7 anos de exclusividade de mercado após a consecução da AIM;
- Dispensa de taxas aplicadas pela FDA;
- Programa de incentivo ao desenvolvimento clínico de medicamentos órfãos, através da comparticipação de 50% de taxa de crédito do custo dos ensaios clínicos realizados nos EUA;
- Assistência protocolar, nomeadamente recomendações escritas fornecidas pela FDA relativas aos ensaios clínicos e pré-clínicos para que sejam realizados e concluídos com sucesso;
- Financiamento de projetos de investigação e desenvolvimento, através de programas de saúde de institutos nacionais e fontes privadas, por meio de programas de subsídios de medicamentos órfãos, subsidiando fundos para a realização de ensaios clínicos, para avaliação da segurança e eficácia do medicamento;
- Programas de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos órfãos, nomeadamente através de ferramentas regulamentares e mecanismos de incentivo, como o procedimento de Aprovação Acelerada. ⁽⁴³⁾

Dentro dos primeiros 14 meses após a concessão do Estatuto e, depois disso, anualmente, caberá ao promotor a responsabilidade de submissão de um relatório ao OOPD, referente ao estado de desenvolvimento do medicamento órfão, em que deverão ser referenciados todos os dados e um resumo dos resultados de ensaios pré-clínicos e clínicos, a decorrer e/ou já concluídos, envolvendo o medicamento para o qual foi concedido o Estatuto de Medicamento Órfão. ⁽⁴³⁾

Ulteriormente, e tendo em vista a concessão da AIM ao medicamento órfão, em primeira instância, o promotor deverá protocolizar, junto do CDER/CBER, um Pedido de Investigação de Novos Medicamentos (*Investigational New Drug Application*, IND), que decorre, em média, durante sete anos. Ao CDER/CBER, é incumbida a responsabilidade de avaliação da segurança e eficácia do fármaco, através de dados disponibilizados pelo promotor, incluindo dados pré-clínicos e informações relativas ao planeamento do ensaio clínico, para que seja exequível, numa fase posterior, a concretização de ensaios clínicos, envolvendo seres humanos. ^(40,41,45)

Ainda durante esta etapa, realizar-se-ão reuniões de Pré- Investigação do Novo Medicamento (Pré-IND), entre a FDA e o promotor, com o objetivo de delinear o

desenvolvimento das diferentes fases dos ensaios clínicos e os demais requisitos regulamentares necessários para demonstração da segurança e eficácia do fármaco. (40,41,45)

Assim sendo, particularmente no caso de doenças raras, como a AME, uma vez que existe um número bastante limitado de doentes elegíveis para participar nos ensaios clínicos, o que, por sua vez, afetará a viabilidade dos estudos, estas reuniões de Pré-Investigação revelam-se bastante profícuas, uma vez que permitem encetar um contacto precoce com a FDA, apoiando os promotores no processo de desenvolvimento do medicamento órfão, podendo ser prestado um aconselhamento científico, por parte da FDA e assistência protocolar às entidades envolvidas no desenvolvimento pré-clínico e clínico de fármacos. (45)

Somente após a avaliação e aprovação do IND pela FDA e pelo Conselho de Revisão Institucional Local (*Institutional Review Board, IRB*), o promotor poderá dar início à realização dos ensaios clínicos (Fase I à Fase III). (37,40)

Deste modo, e tal como acontece com o IND, a FDA também disponibiliza a prestação de aconselhamento científico aos promotores, no final de cada fase do ensaio clínico, através de reuniões de final da fase I e II e de pré-fase III dos ensaios clínicos. (37,40)

Após a avaliação do IND, o promotor deverá submeter, ao CDER, um Pedido de Novo Medicamento (*New Drug Application, NDA*) ou, ao CBER, um Pedido de Licença para Medicamentos Biológicos (*Biologics License Application, BLA*), com o principal intuito de corroborar a segurança e eficácia do fármaco em seres humanos, encetando a fase clínica do processo. Porém, antes desta submissão, a FDA também estará disponível para auxiliar o promotor na preparação da documentação para o registo do medicamento nos EUA, através das reuniões pré-NDA ou pré-BLA, caso se tratem, respetivamente, de medicamentos sintéticos ou medicamentos biológicos. (37,40)

Nas reuniões de pré-NDA ou pré-BLA, serão discutidos, sumariamente, os dados obtidos de ensaios clínicos completos, a indicação proposta para o medicamento, bem como a informação para a Revisão Prioritária (*Priority Review*) e a Designação de Via Rápida (*Fast Track Designation*). (37,40)

Importa realçar que, estas reuniões são de tal forma críticas e pertinentes no processo de desenvolvimento e, posteriormente, no processo regulamentar de fármacos inovadores, que o CDER disponibiliza, desde 2009, uma Norma de Orientação direcionada para os promotores de fármacos inovadores, designada “*Guidance for Industry: “Formal*

Meetings with Sponsors and Applicants for PDUFA Products". O intuito desta Norma é discutir os Princípios de Boas Práticas de Gestão de Reuniões Formais e descrever os procedimentos padrão para a solicitação, preparação, agendamento, delineamento e documentação para as Reuniões Formais, de forma a que decorram com a maior eficiência e consistência para a condução eficaz e oportuna de tais reuniões. ⁽⁴⁶⁾

Seguidamente, após estas reuniões, o promotor poderá submeter o NDA. Neste dossier a ser submetido, deverão constar as seguintes informações:

- Descrição da doença para a qual o medicamento se destina, bem como a prevalência e características da população alvo;
- Descrição do medicamento, a sua relação risco-benefício e uma proposta de indicações terapêuticas;
- Resumo de dados pré-clínicos e clínicos obtidos através de ensaios clínicos com o medicamento;
- Estimativa do custo de desenvolvimento e distribuição do medicamento e, se possível, uma avaliação de potenciais vendas nos EUA, durante os primeiros sete anos, após concessão da AIM. ⁽⁴³⁾

Num prazo máximo de 60 dias, a FDA deverá comunicar ao promotor uma resposta ao pedido submetido. Caso seja emitido um parecer favorável, uma equipa da FDA irá, posteriormente, avaliar questões de segurança e eficácia do medicamento, para as indicações terapêuticas a que se propõe, bem como as informações que constam no Folheto Informativo e Rotulagem do medicamento. Para além desta avaliação, a FDA irá proceder, ainda no decorrer do processo de registo do medicamento nos EUA, à inspeção da empresa fabricante do medicamento. Após este processo, o CDER/ CBER emitirá, ou não, um parecer favorável, concedendo a autorização, ou não, para a comercialização do medicamento nos EUA, como esquematizado na Figura 5. ⁽⁴³⁾

Consoante a classificação atribuída ao medicamento, tendo em consideração o seu avanço terapêutico, o prazo de avaliação por parte do CDER/ CBER varia num espaço temporal de seis a dez meses, caso a avaliação seja considerada prioritária (o medicamento apresenta um avanço terapêutico, que poderá estar relacionado com a sua maior eficácia, diminuição do número de reações adversas, aumento da adesão para o tratamento ou demonstração de evidências de segurança e eficácia num subgrupo terapêutico) ou padrão (o medicamento não apresenta uma vantagem clínica comparativamente aos medicamentos já disponíveis no mercado), respetivamente. ⁽⁴³⁾

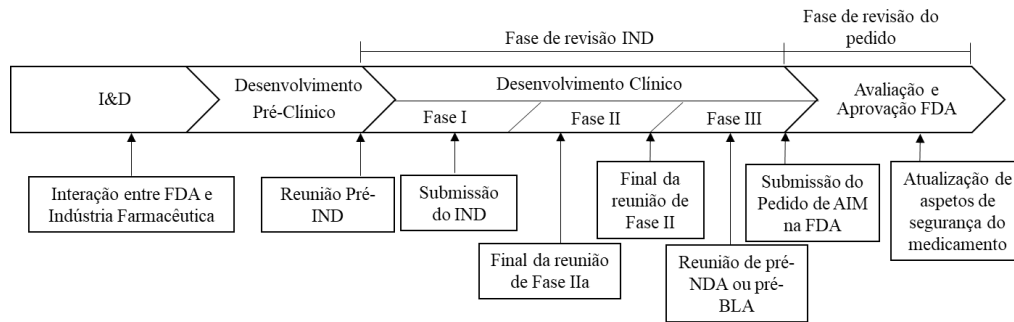


Figura 5 - Enquadramento do procedimento regulatório desde a investigação e desenvolvimento até à concessão da AIM nos EUA (Adaptado) ⁽⁴³⁾

Após a concessão da AIM ao medicamento órfão, este dispõe de sete anos de exclusividade de mercado. Durante este período, a FDA não poderá conceder uma AIM a outro promotor, para a mesma indicação terapêutica, excetuando-se se:

- For retirado o Estatuto de Medicamento Órfão e/ou AIM ao medicamento original;
- O promotor do medicamento original o consentir;
- O promotor do medicamento original não conseguir assegurar o seu fornecimento para o mercado em quantidade suficiente. ⁽⁴³⁾

No que respeita a ferramentas regulamentares impactantes no desenvolvimento e acesso de medicamentos para doenças graves, debilitantes e potencialmente fatais, como é o caso da AME, a FDA disponibiliza quatro programas, cujos objetivos compreendem a celeridade do processo de desenvolvimento e avaliação de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção, reversão, atraso e/ou tratamento de patologias graves, altamente debilitantes, associadas a risco de vida, para os quais se verifica uma elevada necessidade médica não satisfeita, no qual se incluem os medicamentos órfãos, nomeadamente o Spinraza[®], Zolgensma[®] e Evrysdi[™], fornecer orientações mais extensas, fundamentadas e oportunas para os promotores, no sentido de suportar a decisão de aprovação do medicamento e, por último, possibilitar um acesso precoce no mercado de medicamentos inovadores. Do mesmo modo, a FDA disponibiliza um programa específico para Terapias Avançadas em Medicina Regenerativa. ^(47,48)

Dessarte, as ferramentas regulamentares são as seguintes:

- Designação de Via Rápida (*Fast Track Designation*);
- Revisão Prioritária (*Priority Review*);
- Aprovação acelerada (*Accelerated Approval*);
- Designação de Terapia Inovadora (*Breakthrough Therapy Designation*);

- Designação de Terapia Avançada em Medicina Regenerativa (*Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation*)

Por conseguinte, e de forma a auxiliar os promotores no sentido de reunir todas as informações sobre políticas, critérios e procedimentos para o recurso de ferramentas regulamentares, a FDA disponibiliza duas Normas Orientadoras: “*Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions Guidance for Industry*”, datada de 2019, particularmente destinada a terapias regenerativas, como a terapia génica e “*Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics*”, sendo esta mais abrangente e englobando qualquer medicamento que constitua uma necessidade médica não satisfeita para o tratamento de uma patologia grave e potencialmente fatal. ^(47,48)

3.2.1 Designação de Via Rápida (*Fast Track Designation*)

Instituída em 1988 através do *FD&C Act*, a ferramenta regulamentar de Designação de Via Rápida é um programa que visa acelerar o processo de investigação, desenvolvimento e avaliação de medicamentos pela FDA, com indicações para patologias graves, debilitantes e potencialmente fatais, cujos dados clínicos e não clínicos se revelam promissores no tratamento de doenças para as quais se verificam elevadas necessidades médicas não satisfeitas. ^(47,48)

O promotor poderá solicitar o pedido para aceder a este programa, juntamente aquando da submissão do IND ou após o IND, não devendo ser solicitado muito depois da reunião de Pré-NDA ou Pré-BLA. ^(47,48)

Todavia, poderão ocorrer situações em que sejam já disponibilizadas terapêuticas farmacológicas¹ com indicação para uma doença grave, debilitante e potencialmente fatal. Nestes casos, o programa de Designação de Via Rápida apenas irá ser concedido se verificadas as seguintes vantagens em relação à terapêutica disponível:

- Demonstração de superioridade de efetividade, efeito ou melhoria do efeito em resultados patológicos graves;

¹ A FDA utiliza o termo “*terapêuticas disponíveis*” para designar fármacos que receberam uma aprovação completa pela FDA com igual indicação terapêutica do novo fármaco, excluindo os fármacos que não se encontram totalmente aprovados, como no caso de terem logrado a AIM Condicional ou através do processo de Aprovação Acelerada.

- Melhoria do processo de diagnóstico da doença, em que diagnósticos precoces resultam em melhores resultados clínicos;

- Prevenção de reações adversas graves decorrentes da utilização da terapêutica disponível;

- Diminuição da toxicidade clínica associada à terapêutica disponível que, conseqüentemente, conduziria à descontinuação precoce do tratamento;

- Apresentação de capacidade para atender às necessidades de saúde públicas emergentes ou já previstas. ^(47,48)

Após 60 dias da submissão do pedido de Designação de Via Rápida, a FDA comunicará ao promotor uma decisão. Caso a decisão seja favorável, o promotor usufruirá das seguintes vantagens regulamentares:

- Ações para acelerar o processo de desenvolvimento e revisão. O promotor terá a oportunidade de comunicar de forma mais frequente com a equipa responsável pela avaliação do medicamento, por forma a apoiar o processo de investigação e desenvolvimento do medicamento, garantindo a recolha de dados necessários para suportar a decisão da aprovação do medicamento;

- Elegibilidade para o processo de Aprovação Acelerada e Revisão Prioritária, caso os critérios primários para o acesso ao programa sejam preenchidos;

- Avaliação Contínua. Significa dizer que o promotor poderá enviar a documentação completa para o processo de NDA ou BLA, ao invés de aguardar até cada secção da documentação ter sido avaliada pela FDA, acelerando, deste modo, o processo de avaliação. ^(47,48)

Porém, a decisão de atribuição da Designação de Via Rápida poderá ser recusada caso os critérios primários para aceder ao programa não sejam observados. ^(47,48)

3.2.2 Revisão Prioritária (*Priority Review*)

A Revisão Prioritária é uma ferramenta regulamentar estabelecida em 1992 pelo *FD&C Act*. O objetivo desta ferramenta é acelerar o processo de avaliação dos medicamentos, pela FDA, direcionando os recursos para a revisão dos processos de NDA/BLA e, conseqüentemente, diminuindo o período máximo de revisão de dez meses para seis meses, tornando o processo prioritário. ^(47,48)

Para tal, um medicamento será elegível para uma Revisão Prioritária caso seja destinado ao tratamento de uma patologia grave e seja expectável uma melhoria significativa na efetividade ou segurança, relativamente a terapêuticas já disponíveis no

mercado. Poderão também aceder ao programa de Revisão Prioritária, medicamentos submetidos com um *voucher* de Revisão Prioritária, como no caso de medicamentos destinados ao tratamento de doenças tropicais e previstos no *FD&C Act*. Assim sendo, os medicamentos elegíveis para a Revisão Prioritária deverão evidenciar uma ou várias das seguintes características:

- Aumento da eficiência no tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma determinada doença;
- Evidência de segurança e efetividade numa nova população clínica;
- Redução ou eliminação de efeitos farmacológicos que poderão limitar o tratamento;
- Melhorias documentadas ao nível da adesão ao tratamento que, conseqüentemente, conduzem a melhorias nos resultados expectáveis. ^(47,48)

Importa salientar que, este pedido deverá ser submetido numa fase mais tardia do processo de avaliação, juntamente com o BLA ou NDA, conforme aplicável. Após 60 dias da submissão do pedido de Revisão Prioritária, a FDA comunicará ao promotor uma decisão. ^(47,48)

3.2.3 Aprovação Acelerada (*Accelerated Approval*)

Dado o extenso período temporal decorrido entre o processo de investigação e desenvolvimento de um fármaco até à obtenção de conclusões sobre a sua segurança, qualidade e eficácia, isto é, efeito terapêutico positivo clinicamente significativo no indivíduo doente, a FDA, ciente desta dificuldade e morosidade, instituiu, em 1992, o Regulamento para o processo de Aprovação Acelerada, através da promulgação da *Food and Drug Administration Safety Innovation Act (FDASIA)*. ^(47,48)

O processo de Aprovação Acelerada consiste num programa altamente especializado da FDA, cujo principal objetivo é acelerar o processo de aprovação de medicamentos inovadores e promissores para doenças graves, em que se espera obter benefícios clínicos, comparativamente com terapêuticas já disponíveis, preenchendo, desta forma, uma lacuna terapêutica para determinada patologia, num menor espaço temporal. ^(47,48)

Na verdade, este objetivo concretizar-se-á com base na avaliação de evidências preliminares, antes do benefício clínico estar efetivamente comprovado, através de Marcadores Clínicos Intermédios, que não correspondem clinicamente ao objetivo terapêutico do estudo, nem são prova direta da eficácia, mas que permitem a sua medição antes da ocorrência da morbilidade irreversível ou mortalidade e são preditivos de efeitos clínicos ou de morbilidade irreversível/ mortalidade, ou Marcadores Substitutivos/

Surrogados, que, por si só, não são medidas de benefício clínico, mas que têm em consideração a severidade, prevalência da patologia e a disponibilidade de alternativas terapêuticas. ^(47,48)

Por conseguinte, através da utilização destes marcadores, nomeadamente em fases iniciais do desenvolvimento clínico, sobretudo em ensaios clínicos de fase II, será possível prever se determinado medicamento apresentará benefício clínico em doentes com determinada patologia e, portanto, conceder a AIM suportando-se em dados disponibilizados até, no máximo, à fase III dos ensaios clínicos, o que permitirá um acesso mais célere ao mercado, do que seria inicialmente expectável, caso se realizassem todas as fases dos ensaios clínicos, com Marcadores Primários e/ou Secundários. ^(47,48)

Todavia, a AIM concedida ao fármaco é uma AIM Condicional, o que significa que o requerente deverá colmatar um conjunto de condições estipuladas pela FDA, para concessão da AIM “completa”. Numa fase de revisão pré-aprovação, o promotor, primeiramente, deverá submeter, junto da FDA, todos os materiais promocionais destinados à publicidade e/ou divulgação do produto no mercado até, no máximo, 120 dias após a sua autorização para comercialização. Após 120 dias da concessão da AIM, o promotor deverá enviar os materiais promocionais 30 dias antes do dia da divulgação dos materiais promocionais, a menos que sejam rececionadas indicações díspares, por parte da FDA. ^(47,48)

Para além dos materiais promocionais, o requerente deverá submeter, junto da FDA, a conclusão dos dados clínicos, através de resultados provenientes de ensaios clínicos confirmatórios, assim que disponíveis, que demonstrem o real benefício para os indivíduos doentes. Porém, caso não seja confirmada a efetividade do fármaco, a FDA poderá solicitar a alteração das indicações terapêuticas do medicamento ou, em última instância, retirar o medicamento do mercado. ^(47,48)

Por norma, antes da solicitação da via de Aprovação Acelerada, o promotor deverá avaliar esta possibilidade, junto da FDA, durante o decorrer da fase de desenvolvimento e suporte para a realização e aprovação de ensaios confirmatórios que deverão estar a ocorrer, no momento da aprovação, para obtenção de dados de suporte pós-comercialização. ^(47,48)

Importa ressaltar que, o principal risco desta via de aprovação consiste na eventual possibilidade de indivíduos doentes serem expostos a um determinado medicamento que, na realidade, não demonstra benefício clínico expectável. Por outro lado, este tipo de abordagem permite, não só a redução do tamanho da amostra, nos ensaios clínicos, o que

conduzirá a uma menor duração do ensaio clínico, com menores custos relacionados, em que resultarão informações menos detalhadas sobre a ocorrência de efeitos adversos raros e/ou retardados, particularmente preocupante no caso das doenças raras. ^(47,48)

3.2.4 Designação de Terapia Inovadora (*Breakthrough Therapy Designation*)

Promulgado em 2012 pela FDASIA, a Designação de Terapia Inovadora (DTI) apresenta como principal finalidade, acelerar o processo de desenvolvimento e revisão de medicamentos potencialmente promissores, pela FDA, destinados a preencher uma lacuna terapêutica no tratamento, prevenção e/ou diagnóstico de patologias graves e potencialmente fatais, cujas evidências clínicas preliminares em pelo menos um marcador clinicamente relevante indiciam superioridade clínica substancial do novo medicamento, comparativamente com terapêuticas já disponíveis. Importa salientar que as evidências num marcador clinicamente relevante poderão incluir efeitos nos parâmetros de mortalidade ou morbidade irreversível e/ou efeitos nas sequelas de determinada patologia que, por sua vez, poderão compreender efeitos em marcadores surrogados ou clínicos intermédios, considerados como preditivos de benefício clínico, tal como é observado no Processo de Aprovação Acelerada, efeitos em biomarcadores farmacodinâmicos ou demonstração de superioridade no perfil de segurança e similaridade no perfil de eficácia, comparativamente com terapêuticas já disponíveis. ^(47,48)

Similarmente ao processo de Aprovação Acelerada, no qual é obrigatório a apresentação de estudos pós-comercialização para que seja concedida a AIM “completa” ao medicamento, neste programa, a FDA poderá também solicitar a apresentação de resultados de estudos pós -comercialização, embora com menor frequência, pelo que a fase de desenvolvimento no processo de DTI apresentará maior eficiência do que no processo de Aprovação Acelerada. ^(47,48)

Deste modo, e tendo em consideração os critérios de qualificação para a aprovação da DTI, para que seja concedida a designação a um medicamento, este deverá, em primeira instância, destinar-se a uma ou várias patologias, dentro de uma vasta gama de áreas terapêuticas, compreendendo as doenças do foro oncológico/ hematológico, respiratório, infeccioso, cardiovascular, oftalmológico, dermatológico, gastrointestinal e, por fim, neurológico, onde se insere a AME. ^(47,48)

Por norma, o promotor poderá solicitar à FDA, mais concretamente ao CDER/CBER, a DTI juntamente com o IND, ou não muito afastado temporalmente do término da reunião de fase II. Contudo, o inverso poderá também ocorrer, isto é, caso o promotor não solicite a DTI, a FDA poderá sugerir a consideração para submissão do pedido, após a revisão e avaliação de dados e evidências clínicas preliminares, concluindo se o programa de investigação e desenvolvimento do medicamento em estudo reúne as condições e critérios para a obtenção da DTI e, caso seja ponderado, que o posterior programa de desenvolvimento do medicamento poderá beneficiar caso seja concedida a DTI. Após a submissão da DTI, a FDA responderá num prazo máximo de 60 dias, emitindo uma decisão do pedido. ^(47,48)

O processo de obtenção da DTI inicia-se, portanto, com a submissão do pedido ao CDER/CBER. Numa primeira fase, o pedido é revisto por um departamento clínico, que realiza uma avaliação preliminar. O próximo trâmite consistirá na apresentação do pedido ao Conselho de Política Médica do CDER (*CDER's Medical Policy Council*) e ao CBER, com o objetivo de verificar a conformidade com as políticas de desenvolvimento e emitir uma recomendação ao Gabinete de Novos Fármacos (*Office of New Drugs*) sobre o processo, por forma a ser tomada uma decisão final sobre a aprovação da DTI. ^(47,48)

Na fase de avaliação para concessão da DTI, são cogitadas as seguintes características:

- Demonstração da magnitude do efeito do tratamento, que poderá compreender a duração do efeito terapêutico e/ou o resultado clínico observado;
- Terapias disponíveis passíveis de serem comparadas com o fármaco em avaliação;
- Qualidade e quantidade de evidência clínica submetida aquando do pedido para a concessão da DTI. ⁽⁴⁹⁾

Desta forma, caso o medicamento receba a DTI, será elegível para todos os processos de Designação de Via Rápida, permitirá uma estreita colaboração e comunicação interativa entre o promotor e a FDA, de forma a garantir a precocidade no processo de desenvolvimento, desde os ensaios clínicos de fase I e acesso ao mercado do medicamento potencialmente promissor, destinado a preencher uma necessidade médica não satisfeita. Por fim, será estabelecido um compromisso organizacional intensivo, que envolverá gestores de diversos âmbitos disciplinares e experiência em processos de gestão de revisão e regulamentação de medicamentos, de forma a tornar o processo de revisão interdisciplinar, proativo e colaborativo entre os diferentes intervenientes do processo. Porém, caso não sejam verificados os critérios primários para a concessão da DTI, o pedido será recusado. ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾

3.2.5 Designação de Terapia Avançada em Medicina Regenerativa (*Regenerative Medicine Advanced Therapy Designation*)

Após o reconhecimento do enorme potencial e a necessidade de ferramentas regulamentares eficientes para acelerar o desenvolvimento e acesso ao mercado de Terapias Avançadas em Medicina Regenerativa (TMAR), em dezembro de 2016, a FDA introduziu um novo programa de Designação de TMAR, através da promulgação do *21st Century Cures Act* e, posteriormente, em fevereiro de 2019, publicou uma Norma Orientadora intitulada “*Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions Guidance for Industry*”, cujo principal objetivo será facilitar e incentivar os promotores no processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos para medicina regenerativa, destinadas ao tratamento, reversão, atraso e/ou modificação de doenças graves que demonstrem potencial para preenchimento de uma lacuna terapêutica, com base em evidências clínicas preliminares, estimular o acesso precoce ao mercado e, por outro lado, acelerar o processo de revisão do medicamento, por parte da FDA. ⁽⁴⁷⁾

Descritos na norma reguladora *FD&C Act*, os medicamentos elegíveis para a Designação de TMAR encontram-se identificados na própria definição de Terapias de Medicina Regenerativa, o que incluirá as terapias gênicas, como, por exemplo, o fármaco onasemnogene abeparvovec-xioi, para o tratamento da AME, produtos de engenharia de tecidos terapêuticos, produtos derivados de células ou tecidos humanos, terapias celulares e qualquer produto derivado da combinação de tais terapias ou produtos, destinados ao tratamento, reversão, atraso e/ou interrupção de doenças graves. Estes medicamentos, caso preencham todos os critérios primários, poderão ser elegíveis para qualquer programa de avaliação acelerada, anteriormente explanados. ⁽⁴⁷⁾

Tal como acontece com a DTI, este programa deverá, de igual forma, ser solicitado ao CBER, mais concretamente ao Gabinete de Terapias Avançadas e Tecidos, juntamente com o IND, com base em evidências clínicas preliminares. O CBER avaliará, entre outros fatores, as seguintes características: rigor dos dados recolhidos, consistência dos resultados, número de indivíduos participantes nos ensaios clínicos, gravidade e prevalência da patologia em causa. Após esta avaliação, o CBER disporá de 60 dias para emitir o seu parecer acerca da decisão de designação de TMAR para o medicamento promissor. Caso o pedido de designação seja negado, o Gabinete irá providenciar uma justificação para a não aceitação da designação TMAR. ⁽⁴⁷⁾

3.3 Procedimento de concessão de AIM para o Spinraza[®], Zolgensma[®] e Evrysdi[™] nos Estados Unidos da América

Até à concessão da AIM para o Spinraza[®], Zolgensma[®] e Evrysdi[™], pela FDA, foram efetivados diferentes marcos regulamentares, os quais marcaram o seu percurso de avaliação.

Primeiramente, a FDA, por intermédio do departamento responsável pelos medicamentos órfãos, OOPD, concedeu o Estatuto de Medicamentos Órfãos aos três medicamentos, através do Programa de Atribuição de Estatuto de Medicamento Órfão, uma vez que foram verificados todos os critérios para a atribuição do estatuto. ^(21,23,52)

Importa salientar que, através da concessão do Estatuto de Medicamento Órfão, e tendo em consideração o estipulado pelo ODA, o promotor usufruiu de diversos incentivos, no sentido de estimular a investigação e o desenvolvimento do medicamento órfão, potencialmente promissor, especificamente direcionado para a área terapêutica da AME. ⁽⁴³⁾

Posto isto, a FDA concedeu aos fármacos a Designação de Via Rápida, uma ferramenta regulamentar para um procedimento de avaliação acelerado. ^(21,23,52)

No decorrer da avaliação do Zolgensma[®], foi concedida a DTI, uma ferramenta regulamentar que permite acelerar o desenvolvimento e a avaliação de medicamentos para o tratamento de condições patológicas graves, mas em que já há evidências clínicas de que o medicamento poderá ser uma terapêutica melhor a uma terapêutica já disponível no mercado, neste caso o Spinraza[®]. ^(48,52)

Uma vez concedida a Designação de Via Rápida para o Spinraza[®] e Evrysdi[™] e a DTI para o Zolgensma[®], iniciou-se o processo de Revisão Prioritária, que permitiu direcionar todos os recursos disponíveis para a avaliação regulamentar destes fármacos que apresentam superioridade, no que respeita à sua efetividade e segurança no tratamento da AME, uma vez que, como já referido, não existia, até então, tratamento farmacológico disponível para o tratamento desta patologia. ^(21,23,52)

Numa fase posterior da avaliação, a FDA direcionou os fármacos para um programa designado “*Rare Pediatric Disease Priority Review Voucher*”, o que permitiu incentivar o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento e prevenção de doenças raras. Ulteriormente, foi concretizado o pedido de AIM para os medicamentos, os quais foram devidamente concedidos. ^(21,52,53)

3.4 Enquadramento Regulamentar para os Medicamentos Órfãos na União Europeia

Na UE, a criação da EMA e do novo procedimento de registo de medicamentos, designado Procedimento Centralizado, em 1995, assumiram um papel preponderante no enquadramento jurídico e regulamentar dos medicamentos órfãos. Posteriormente, a Resolução do Conselho de Ministros 95/C350/0320, de 20 de dezembro de 1995, incumbiu a responsabilidade à Comissão Europeia (CE) de analisar, investigar e propor medidas e políticas europeias, a fim de permitir uma maior disponibilidade e equidade de acesso a medicamentos órfãos no mercado, a um pequeno número de doentes que, anteriormente, estariam excluídos do benefício clínico, associado a uma determinada terapêutica, devido à limitação de investimentos, tanto no campo investigacional, como económico, por parte da indústria farmacêutica. Neste sentido, a CE procurou identificar e desenvolver mecanismos de incentivo e ferramentas regulamentares, com o intuito de estimular a investigação, desenvolvimento e introdução no mercado de medicamentos inovadores, destinados à prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de patologias graves, cronicamente debilitantes e potencialmente fatais. Em julho de 1998, apresentou a Proposta de Regulamento (CE) do Parlamento Europeu e do Conselho relativa aos medicamentos órfãos. Em dezembro de 1999, o Parlamento Europeu aceitou a Proposta do Conselho de Ministros e promulgou o Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos, publicado a 22 de janeiro de 2000, somente vigorando após a adoção do Regulamento (CE) n.º 847/2000, a 27 de abril de 2000, imediatamente aplicáveis em todos os Estados Membros (EM) da UE.⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾

Também designado por “*Orphan Regulation*”, o Regulamento (CE) n.º 141/2000 atribuiu novas responsabilidades e competências à EMA, estabeleceu uma nova comissão científica, designada Comissão de Medicamentos Órfãos (COMP), responsável pela avaliação de pedidos de Designação de Medicamentos Órfãos e instituiu um novo procedimento para a Designação de Medicamentos Órfãos. Na verdade, o Regulamento (CE) n.º 847/2000 veio estabelecer considerações e conceitos essenciais para a aplicação do Regulamento (CE) n.º 141/2000. De entre as providências instituídas, destaca-se a definição de “medicamento similar”, “superioridade clínica” e a regência da aplicação de critérios para a Designação de Medicamento Órfão.^(54,57,58)

Subsequentemente, diversos foram os regulamentos que se seguiram ao Regulamento (CE) n.º 141/2000, a fim de aprimorar e clarificar a legislação regulamentar para a implementação de critérios e regras destinados à regulação de medicamentos órfãos.⁽⁵⁴⁾

Por conseguinte, em termos regulamentares e de acordo com a legislação em vigor, para que seja concedida a AIM a um medicamento órfão, é necessário que sejam ultrapassadas duas fases fulcrais, envolvendo dois intervenientes díspares:

Fase 1 - Designação de Medicamento Órfão: de acordo com o Artigo 5º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, a concessão da Designação de Medicamento Órfão deverá preceder o pedido de AIM. Similarmente à jurisprudência americana, quando um medicamento destinado à prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de doenças raras recebe a Designação de Medicamento Órfão, por parte do COMP, a legislação europeia prevê a atribuição de incentivos económicos, financeiros, regulamentares e protocolares aos requerentes, no sentido de estimular a investigação e o desenvolvimento desse medicamento.^(4,36,59)

Fase 2 - Autorização de Introdução no Mercado: corresponde à fase de aprovação para a comercialização de um medicamento órfão, pela Comissão de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), ao qual é concedido um período de exclusividade de mercado de 10 anos, com acréscimo de dois anos, caso se trate de um medicamento com indicações terapêuticas pediátricas.⁽³⁶⁾

3.5 Ferramentas Regulamentares e Mecanismos de Incentivo para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos Órfãos, na União Europeia

Tal como ocorre nos EUA, também a UE está empenhada em permitir o acesso atempado de medicamentos inovadores aos doentes, desempenhando um papel crucial no apoio ao desenvolvimento e acesso de medicamentos, particularmente aqueles que visam uma necessidade médica não satisfeita. Em particular, a EMA procura apoiar o processo de desenvolvimento de medicamentos desde uma fase inicial e dispor de mecanismos reguladores, que poderão ser implementados em diferentes fases do ciclo de vida do medicamento, antes, durante e/ou após o processo regulamentar de submissão de AIM na agência, para que medicamentos promissores acedam ao mercado celeremente.⁽⁶⁰⁾

Na UE, os dois principais intervenientes nos processos de atribuição da Designação e concessão de AIM a Medicamentos Órfãos são, respetivamente, o COMP e o CHMP.⁽⁶⁰⁾

Como apresentado na Figura 6, numa primeira fase, para que o COMP conceda a Designação de Medicamento Órfão a um determinado medicamento, o requerente deverá submeter o seu pedido à EMA, através do Portal IRIS, em qualquer fase do processo de investigação e desenvolvimento, devendo reunir os seguintes critérios para a Designação, estabelecidos no Artigo 3º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 e sustentados pelo Regulamento (CE) n.º 847/2000:

- Critério Epidemiológico: o medicamento deverá destinar-se à prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de uma doença grave, cronicamente debilitante e potencialmente fatal, que afete até 5 indivíduos em cada 10.000 habitantes, designada como doença rara, na UE, no momento em que é solicitado o pedido, ou

- Critério Económico: o medicamento deverá destinar-se à prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de uma doença rara, cuja comercialização, sem incentivos económicos, não gerará o retorno suficiente para superar o investimento inicialmente realizado, no que concerne à sua investigação e desenvolvimento, e

- Critério de Disponibilidade Terapêutica: na UE, não se encontra disponível qualquer medicamento para a patologia em questão, ou, estando disponível, o medicamento candidato demonstrará superior benefício, para os indivíduos doentes, face às demais alternativas terapêuticas disponíveis no mercado. ^(4,57)

Importa salientar que, a fim de clarificar a interpretação destes critérios e facilitar a sua aplicação, foi emitida, em novembro de 2016, uma Comunicação da Comissão sobre a aplicação dos Artigos 3.º, 5.º e 7.º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, não sendo, porém, vinculativa. ^(57,58,61)

Após a submissão do pedido, inicia-se a fase de validação, na qual a EMA deverá validar o pedido e confirmar que todos os detalhes e documentação necessária para o pedido foram adequadamente compilados. Caso esteja incompleto, a EMA poderá solicitar documentação adicional ao requerente. Posteriormente à fase de validação do pedido, considerado o dia 0 do calendário, inicia-se a fase de avaliação pelo COMP, que decorre num prazo máximo legal de 90 dias. O coordenador do COMP, conjuntamente com o coordenador da EMA e, possivelmente, peritos adicionais de outras comissões, são responsáveis por realizar uma proposta de relatório de sumário do pedido apresentado. Antes do dia 60, correspondente à primeira sessão plenária do COMP, é circulada entre todos os membros do COMP, uma primeira versão do relatório do pedido, sendo que poderão ser colocadas questões relativas ao pedido, para as quais o requerente poderá receber aconselhamento científico por parte de peritos para preparação da resposta que,

por sua vez, poderão comentar as respostas resultantes da lista de questões inicialmente apresentada. Ainda antes do dia 90, correspondente à segunda sessão plenária do COMP, o COMP deverá preparar o seu parecer relativamente ao pedido. Em caso de desacordo, o parecer será adotado por maioria, correspondente a, pelo menos, dois terços dos membros pertencentes ao COMP. Por fim, a adoção do parecer final será enviada à CE, responsável pela concessão da Designação de Medicamento Órfão. Legalmente, a CE dispõe de um prazo máximo de 30 dias para emissão da sua decisão final, baseada no parecer do COMP. Porém, se a decisão da CE for negativa, o requerente dispõe de 90 dias, a contar da data de receção do parecer, para recorrer da decisão e fundamentar o seu pedido. Consequentemente, após a autorização da Designação de Medicamento Órfão, este medicamento será inscrito no Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos. Para além disso, será disponibilizado, por parte da EMA, um resumo público do parecer do COMP, contendo informações sobre a patologia, prevalência, descrição do medicamento e seu mecanismo de ação. ⁽⁶²⁾

De notar que esta designação não impactará qualquer solicitação paralela submetida por diferentes requerentes e será distinta para cada medicamento candidato, podendo ser submetido um pedido para um medicamento que já tenha sido concedida a AIM, mas que apresente uma nova indicação terapêutica órfã. ⁽⁶³⁾

Anualmente, o promotor deverá apresentar à EMA, um relatório sobre o estado de desenvolvimento do medicamento, para o qual foi concedida a Designação de Medicamento Órfão, devendo incluir informações sobre o plano de investigação e desenvolvimento, ensaios clínicos e alterações que possam impactar a manutenção da designação. ⁽⁶⁴⁾

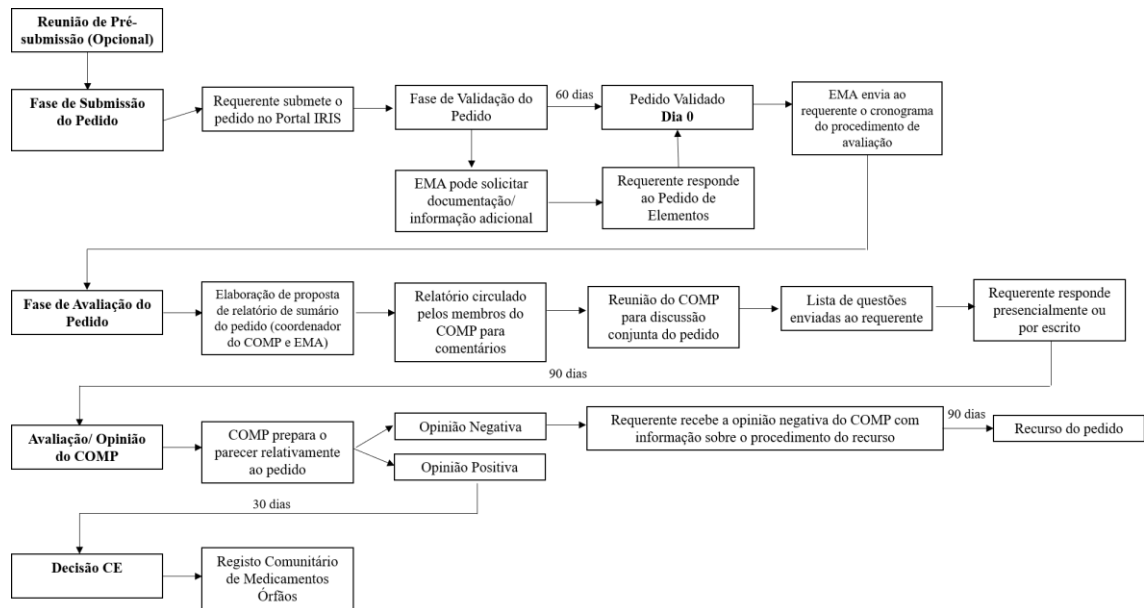


Figura 6 - Esquematização do processo para concessão da Designação de Medicamento Órfão ⁽⁶²⁾

Não obstante, o Artigo 5º do Regulamento (CE) n.º 141/2000 prevê a hipótese do COMP reavaliar os critérios de Designação de Medicamento Órfão, o que poderá conduzir, em última instância, à retirada do medicamento órfão do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos “*desde que se comprove, antes da concessão de autorização de introdução no mercado, que os critérios estabelecidos no artigo 3.º deixaram de estar preenchidos no que se refere a esse medicamento*”. ⁽⁵⁷⁾

Em consequência da concessão da Designação de Medicamento Órfão, pelo COMP, o requerente poderá beneficiar dos seguintes incentivos e compensações:

- Acesso a financiamento comunitário para investigação e desenvolvimento: os titulares de medicamentos que investiguem e desenvolvam medicamentos destinados à prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de doenças raras, poderão ser elegíveis para a atribuição de bolsas específicas de programas dos EM e/ou europeus, bem como beneficiar de incentivos de apoio à investigação e desenvolvimento, incluindo programas comunitários. ⁽⁵⁹⁾

- Elegibilidade para o Procedimento de Autorização Centralizado: de acordo com o instituído no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, os medicamentos órfãos serão sempre alvo de uma única submissão, avaliação, decisão e aprovação pelo CHMP, num processo que decorrerá, num prazo legal previsto de 277 dias, sendo que 210 dias impender-se-ão à avaliação pelo CHMP e 67

dias para a tomada de decisão pela CE, o que permitirá que a inovação chegue a todos os EM em simultâneo, consequentemente, revelando-se um enorme impacto para a saúde pública. ^(59,65)

- Exclusividade de Mercado: de acordo com o Artigo 8º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, após a obtenção da AIM para um medicamento órfão, este dispõe de dez anos de exclusividade de mercado, para além da proteção conferida pela patente, durante o qual a EMA e as Autoridades Competentes dos EM não devem aceitar nem aprovar uma AIM para um medicamento com indicações terapêuticas similares. Porém, quando se verifica que um determinado medicamento apresenta a Designação de Medicamento Órfão e que ainda vigora o tempo de exclusividade no mercado, mas um promotor diferente tenciona requerer um pedido de AIM para um medicamento similar e para a mesma indicação terapêutica, o Artigo 8º prevê que seja anexo, ao pedido de AIM, um relatório de similaridade, entre os dois medicamentos, sendo que a AIM apenas poderá ser concedida, caso se verifique qualquer das três derrogações previstas no Regulamento:

- O Titular de AIM do medicamento original tiver dado consentimento ao requerente do medicamento candidato;

- O Titular de AIM do medicamento original não garantir o suficiente abastecimento e fornecimento do medicamento no mercado;

- Se o requerente do medicamento candidato conseguir demonstrar que este novo medicamento, para além de reunir os requisitos de segurança, qualidade e eficácia, também apresenta superioridade e benefício clínico, quando comparado ao medicamento original. ^(59,66)

Importar ressaltar que, para além dos 10 anos conferidos pela concessão da AIM a um medicamento órfão, caso o medicamento conclua os estudos propostos no Plano de Investigação Pediátrico (PIP), serão concedidos, pela CE, dois anos adicionais de exclusividade de mercado. Ao invés, poderá, de igual forma, ser reduzido o tempo de exclusividade de mercado, para seis anos, caso se verifique que no final do quinto ano de comercialização, os critérios definidos no Artigo 3º do Regulamento dos Medicamentos Órfãos já não são preenchidos, nomeadamente no que respeita à rentabilidade económica com o medicamento. Após a cessação de exclusividade de mercado para um medicamento órfão, verifica-se, de igual modo, a caducidade da Designação do Medicamento Órfão, para uma determinada indicação terapêutica, no qual o medicamento é retirado do Registo Comunitário de Medicamentos Órfãos, em que deixará de usufruir dos incentivos e compensações concedidos. ⁽⁶⁶⁾

- Aconselhamento Científico e Assistência Protocolar: a EMA poderá prestar aconselhamento científico e assistência protocolar aos requerentes, sendo particularmente importante no período inicial do processo de investigação e desenvolvimento. ^(59,67)

- Redução de honorários: recorrendo a um fundo especial da CE, anualmente revisto pelo Parlamento Europeu, a EMA financia uma redução das taxas, inerentes a vários procedimentos, pré e pós AIM:

- 100% nos novos pedidos de AIM e processos pós-AIM, incluindo o valor da taxa anual, no primeiro ano após a consecução da AIM, exclusivamente para pequenas e médias empresas (PMEs);

- 100% nos processos de inspeção que precedem a autorização;

- 100% para apoio protocolar e fases subsequentes, exclusivamente para PMEs;

- 75% para apoio protocolar e fases subsequentes, para não PMEs;

- 10% nos novos pedidos de AIM, para não PMEs. ^(36,54,59,68)

- Incentivos concedidos a nível nacional: de acordo com o Artigo 9º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, medicamentos para afirmar a Designação de Medicamento Órfão, poderão ser elegíveis para incentivos comunitários e/ou nacionais, tais como, incentivos económicos e fiscais, prestação de aconselhamento técnico, científico e administrativo, redução de honorários, bem como o lançamento de programas e projetos de âmbito nacional de investigação e desenvolvimento, desde que não posterguem os pressupostos estipulados pela legislação atualmente em vigor. ^(57,69)

- Incentivos adicionais para PMEs: tendo em consideração o disposto no Regulamento (CE) n.º 2049/2005, de 15 de dezembro de 2005 e no Artigo 9º do Regulamento (CE) n.º 141/2000, as micro, pequenas e médias empresas que desenvolvam medicamentos poderão usufruir de incentivos acrescidos, no que respeita à redução e deferimento de taxas, bem como assistência processual e administrativa, decorrente dos processos comunitários para autorização e fiscalização de medicamentos, determinando que todo o aconselhamento e serviços científicos serão providenciados de forma gratuita. ^(57,70)

Ulteriormente à concessão da Designação de Medicamento Órfão, o promotor deverá solicitar o pedido de AIM para o medicamento. Neste pedido, deverá indicar que, para o medicamento em questão, foi já concedida, em momento anterior, a designação, devendo ser anexado um relatório com informações atuais relativas à corroboração dos critérios para a designação. ⁽⁶²⁾

Como supramencionado, para a concessão da AIM, os medicamentos órfãos são impreterivelmente elegíveis para a aplicação do Procedimento Centralizado sendo, portanto, avaliados pelo CHMP, no que respeita à sua qualidade, segurança e eficácia, tal como os outros medicamentos de uso humano, não órfãos, mas, com a particularidade de avaliação análoga, pelo COMP, quando o CHMP prepara o parecer sobre o pedido. Como tal, e em referência à Figura 7, em primeira instância, o requerente deverá submeter o pedido à EMA, no dia -15 do calendário. O CHMP procederá à validação do processo podendo, nesta fase, ser solicitada documentação adicional e/ou análise do medicamento candidato. Concluída a validação do pedido, considerado o dia 0 do calendário, o CHMP nomeia o relator e o co-relator, responsáveis pela coordenação da equipa que avalia o pedido de AIM, e estabelecem contacto entre o requerente e a comissão que perfaz a avaliação. Posteriormente, no dia 80 do procedimento, inicia-se a Avaliação Primária. Durante esta avaliação, o relator e o co-relator elaboram, individualmente, um relatório de avaliação, onde são detalhados aspetos relativos à qualidade, dados clínicos e não clínicos do medicamento, podendo, se aplicável, congregarem um conjunto de questões que serão enviadas no dia 120 ao requerente. Todavia, antes do envio das questões, os relatórios realizados pelo relator e co-relator são avaliados, de forma simultânea e independente, por um *Peer Reviewer*, responsável por uma primeira avaliação do pedido e desenvolvimento de uma avaliação crítica do relatório realizado inicialmente pelas duas equipas de peritos, e por outros membros do CHMP, incumbidos da responsabilidade de avaliar todos os procedimentos, de pré e pós-AIM, e tecer comentários sobre o relatório de avaliação. No dia 120, as questões coligidas são remetidas ao requerente, podendo ocorrer uma paragem do relógio, a fim de permitir a preparação das respostas por parte do requerente. ⁽⁶⁵⁾

Dessarte, e após a receção das respostas pelo CHMP, inicia-se a Avaliação Secundária. Nesta fase, os dois relatores elaboram, conjuntamente, um relatório de avaliação, designado *Joint Assessment Report*. No dia 150, o relatório é enviado ao CHMP, para possíveis comentários. Caso resultem questões, esta lista é enviada ao requerente no dia 180, que poderá solicitar uma Audiência Oral, para esclarecimento das questões, podendo conduzir a uma paragem do relógio suplementar. Após a receção das respostas pelo CHMP, no dia 210, é elaborado um segundo relatório de avaliação final, no qual é analisada a relação benefício-risco do medicamento, que terá por base todas as questões levantadas e os relatórios anteriormente elaborados, e que será circulado por entre os membros do CHMP. Este relatório é parte integrante da Opinião do CHMP.

Por conseguinte, a Opinião do CHMP é enviada à CE, responsável pela decisão final. No dia 277, a CE emite a sua decisão, sendo válida para todos os EM, simultaneamente. Após esta decisão, a EMA publica o Relatório Europeu Público de Avaliação (EPAR), onde é reunida toda a informação que culminou na aprovação do medicamento, em todos os EM. (65)

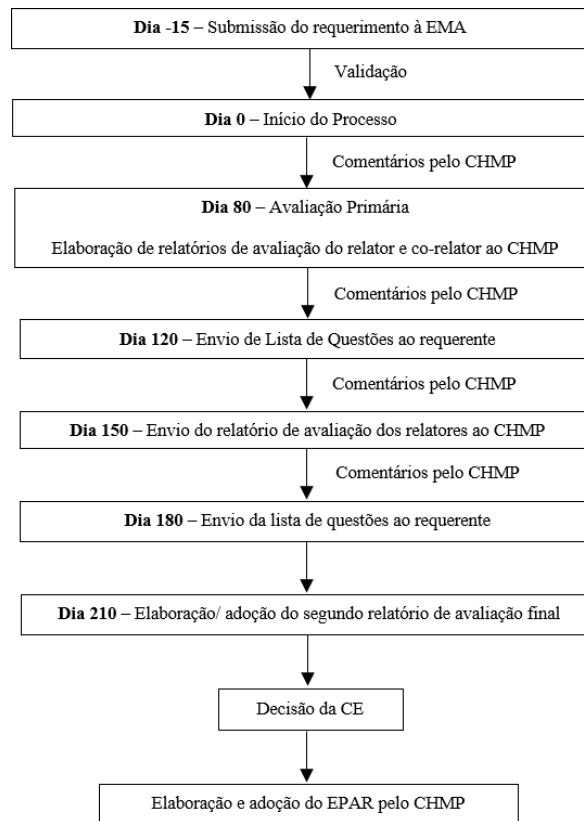


Figura 7 – Procedimento de AIM por Procedimento Centralizado na UE
(Adaptado) (65)

Em conclusão, no que respeita à legislação envolvendo medicamentos órfãos, observa-se uma grande preocupação, não só em termos de cumprimento da tríade qualidade, segurança e eficácia de um medicamento, mas a exigência da comprovação de benefício clínico na população a que se destina. (65)

3.5.1 Ferramentas Regulamentares para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos Órfãos, na União Europeia

No que respeita a ferramentas regulamentares impactantes no processo de investigação, desenvolvimento e acesso de medicamentos para doenças graves, debilitantes e potencialmente fatais, como é o caso da AME, a legislação farmacêutica europeia prevê, no Regulamento (CE) n.º 726/2004, a disponibilização de quatro

programas, cujos objetivos compreendem a celeridade no processo de desenvolvimento e/ou avaliação de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de patologias graves, altamente debilitantes, associadas a risco de vida, para os quais se verifica uma elevada necessidade médica não satisfeita, no qual se incluem os medicamentos órfãos, nomeadamente o Spinraza® e o Zolgensma®, com indicações terapêuticas para a AME, fornecer orientações mais extensas, fundamentadas e oportunas para os promotores, no sentido de suportar a decisão de aprovação do medicamento e, por último, possibilitar um acesso precoce no mercado de medicamentos inovadores, assumindo um papel preponderante na colmatação de necessidades de saúde pública. Importa salientar que, estes programas serão elegíveis para a aplicação do Procedimento Centralizado, e distinguem-se em duas categorias, sendo elas, ferramentas regulamentares para acelerar o acesso ao mercado do medicamento, onde se inclui, o Processo de Avaliação Acelerada, AIM Condicional, AIM em Circunstâncias Excepcionais e Uso Compassivo, e ferramentas regulamentares de suporte ao desenvolvimento, onde se inclui a Via Adaptativa, a Designação de Medicamentos Prioritários (*PRIME*), *Innovation Task Force* (ITF), Aconselhamento Científico e Assistência Protocolar. ^(36,65)

Dado que a legislação farmacêutica europeia flexibiliza a possibilidade de cada EM instituir as suas próprias políticas de desenvolvimento e acesso precoce de medicamentos no mercado, concentrar-nos-emos, de igual forma, em ferramentas regulamentares implementadas em Portugal.

3.5.1.1 Processo de Avaliação Acelerada

Conforme o disposto no Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Processo de Avaliação Acelerada é elegível para medicamentos que constituem, cumulativamente, uma inovação terapêutica e que visam suprimir uma lacuna terapêutica, assumindo, por esta razão, um grande impacto, em termos de saúde pública. ⁽⁶⁵⁾

Cerca de seis a sete meses antes da submissão do pedido de AIM, o requerente deverá notificar a EMA da sua intenção para uma avaliação do processo acelerada, sendo que o pedido deverá ser submetido dois a três meses antes da submissão do pedido de AIM. Esta solicitação deverá ser devidamente fundamentada e justificada pelo requerente e a tomada de decisão é incumbida ao CHMP. ⁽⁶⁵⁾

Este processo de avaliação permitirá que o tempo de avaliação decorra em 150 dias, em detrimento dos 210 dias, caso se tratasse de um pedido de AIM “não prioritário”. ⁽⁶⁵⁾

3.5.1.2 Autorização de Introdução no Mercado Condicional

Previsto no Regulamento (CE) n.º 726/2004, a AIM Condicional trata-se de uma AIM concedida por meio de processo de aprovação “imediate”, somente acionada em situações de emergência, para medicamentos destinados a doenças debilitantes ou potencialmente fatais e para medicamentos órfãos, quando o requerente não dispõe de dados clínicos completos de segurança e/ou eficácia. Para tal, deverão ser verificados os seguintes critérios, cumulativamente:

- A relação risco-benefício, até ao momento da aprovação da AIM Condicional, é considerada positiva;
- O requerente deverá ser capaz de fornecer os dados em falta após a autorização;
- A verificação do preenchimento de uma necessidade médica não verificada e demonstração de notórias vantagens do ponto de vista de saúde pública, na disponibilização imediata do medicamento no mercado. ^(65,71,72)

Porém, a AIM Condicional impõe ao requerente o cumprimento de condições e obrigações específicas, nomeadamente, a sua rigorosa identificação no acondicionamento secundário do medicamento e a obrigatoriedade de realização e conclusão de todos os ensaios clínicos, de forma a completar a parte clínica do dossier do medicamento, observando-se uma constante monitorização dos processos, por parte da EMA, com o intuito de confirmar a positividade da relação risco-benefício. ^(65,71,72)

Este processo poderá ser despoletado através de três vias: a hipótese de obtenção de AIM Condicional poderá ser discutida, na fase de desenvolvimento do medicamento, durante o processo de aconselhamento científico e/ou assistência protocolar ou Designação de Medicamento Prioritário, no pedido de submissão da AIM, devidamente identificada no formulário e na secção 1.5.5 do Módulo 1 do dossier do medicamento, ou numa fase posterior, da avaliação da AIM, poderá ser também proposto pelo CHMP. ^(65,71)

A AIM Condicional apresenta um ano de validade, ao fim do qual poderá ser renovada, não indefinidamente. Uma vez que todos os dados estejam disponíveis, a AIM Condicional transfigura-se numa AIM completa e a relação benefício-risco será considerada positiva. ⁽⁷¹⁾

Desta forma, a AIM Condicional permitirá um rápido acesso a medicamentos inovadores, necessários para colmatar necessidades terapêuticas não satisfeitas, com benefício clínico significativo, relativamente às demais terapêuticas disponíveis no mercado, tal como elucidado na Figura 8. ^(71,72)

Importa ressaltar que, de acordo com o estipulado no Regulamento (CE) n.º 507/2006 e no Regulamento n.º 726/2004, os pedidos de AIM que contenham uma AIM Condicional poderá, aquando da submissão do pedido de AIM completo, ser alvo de um Processo de Avaliação Acelerada. ^(65,73)

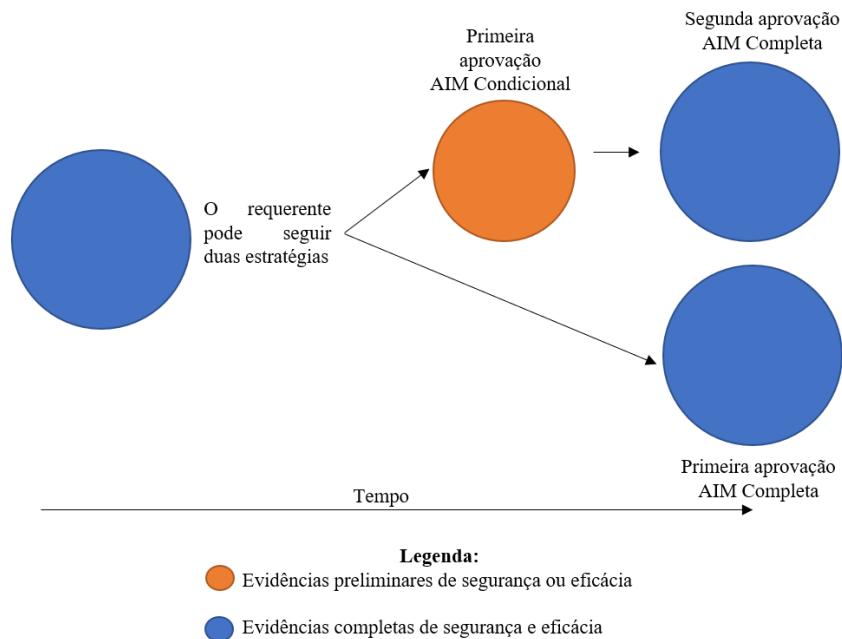


Figura 8 - Procedimento de AIM Condicional (Adaptado) ⁽⁷⁴⁾

3.5.1.3 Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais

Contrariamente ao verificado para a AIM Condicional, no que respeita à concessão de AIM em Circunstâncias Excepcionais, o requerente apresenta evidências incompletas de segurança e eficácia, ainda que demonstre incapacidade de obtenção de dados clínicos completos relativos ao medicamento candidato, em consequência da insuficiência ou inexistência de conhecimento científico atual, reduzida dimensão da população para os ensaios, em casos de doenças muito raras, ou considerações éticas, por exemplo, no caso de ensaios clínicos que englobem a população pediátrica ou mulheres grávidas. Uma vez que não será possível a completude da parte clínica do dossier, o medicamento que afigure a AIM em Circunstâncias Excepcionais, geralmente não recebe uma AIM completa, sendo esta renovada anualmente, com base na reavaliação da relação risco-benefício do medicamento, através dos resultados obtidos por uma monitorização constante, como resultados de estudos de farmacovigilância e sujeita à execução de obrigações e

condições, estipuladas *à priori*, como a condução de programas clínicos específicos. Quando é concedida AIM em Circunstâncias Excepcionais o promotor, deverá, obrigatoriamente, incluir essa informação, de forma clara, no Folheto Informativo do medicamento.⁽³⁶⁾

Não obstante, este programa de acesso precoce permitirá, tal como a AIM Condicional, o acesso rápido e precoce ao mercado de medicamentos inovadores, verificando-se um benefício clínico significativo, relativamente às demais terapêuticas disponíveis e a supressão de uma necessidade médica não satisfeita o que, consequentemente, conduzirá a um impacto positivo, em termos de saúde pública.⁽³⁶⁾

3.5.1.4 Programa de Uso Compassivo

Através da promulgação do Regulamento (CE) n.º 726/2004, instituiu-se a disponibilização de medicamentos não autorizados, a título de uso compassivo, que apresentem indicações terapêuticas para doenças crónicas, debilitantes ou potencialmente fatais, para as quais se verificam elevadas necessidades médicas não satisfeitas, sujeitos a um pedido de AIM, elegíveis obrigatoriamente para o Procedimento Centralizado, ou que permaneçam em estádios de desenvolvimento clínico, destinados a um reduzido número de doentes. De igual forma, no Artigo 5º da Diretiva 2001/83/CE, o Uso Compassivo está previsto para doentes, sob supervisão médica, seja a pedido destes ou de clínicos.^(65,72,75)

Este programa iniciar-se-á com o pedido de parecer científico solicitado pelas Autoridades Nacionais Competentes à EMA, sobre o uso compassivo de um medicamento. Após a consulta do fabricante/ requerente do medicamento, o CHMP tecerá uma opinião sobre os doentes elegíveis para a administração do medicamento, o modo de administração, condições de utilização e distribuição, que será atualizada periodicamente. As Autoridades Competentes dos EM deverão ter em conta estas informações aquando da tomada de decisão sobre o Uso Compassivo de um determinado medicamento. No que respeita às regras e responsabilidades de farmacovigilância, os EM deverão garantir que estas obrigações são escrupulosamente cumpridas.^(72,76)

Proficuaemente, o Programa de Uso Compassivo permite a precoce disponibilização de medicamentos, nomeadamente, medicamentos órfãos no mercado. Por um lado, este programa permite a aquisição de informação sobre a experiência clínica, com a obtenção de dados clínicos provenientes do mundo real, através da utilização real de medicamentos em indivíduos doentes, permitindo, para além de testar a eficácia do medicamento, a

segurança, através da avaliação da interação com outras terapêuticas medicamentosas e de efeitos indesejáveis, raros ou tardios, que *à priori*, num ensaio clínico para doenças raras, caracterizado por um número bastante reduzido de participantes e um curto espaço de tempo de ensaio, poderiam não ser identificáveis, uma vez que a utilização de medicamentos por meio do Uso Compassivo compreenderá a utilização do medicamento em doentes que, por não atenderem aos critérios de inclusão, poderiam ser, à partida, excluídos dos ensaios clínicos, excluindo doentes em condições avançadas da doença ou com a presença de outras comorbilidades ou, porventura, em doentes pediátricos. Do mesmo modo, através da estrita monitorização de segurança e eficácia nos indivíduos em que será administrado o medicamento, no mundo real, poderá permitir refinar as indicações terapêuticas e obtenção de mais e melhores orientações de prescrição do medicamento. Por outro lado, este programa apenas se aplica a um determinado número reduzido de doentes, num espaço de tempo relativamente curto, em que a sua divulgação não é equitativa. Não há aquisição de novo conhecimento e há a utilização de fármacos sem informação completa. ^(74,77)

Desta forma, conclui-se que o Programa de Uso Compassivo de um medicamento constitui uma situação extremamente restrita para disponibilização do medicamento a doentes e profissionais de saúde, possibilitando que medicamentos ainda em fases clínicas ou em avaliação pela EMA acedam celeremente ao mercado. ⁽⁷⁶⁾

3.6.1.5 Via de Acesso Adaptativa (*Adaptive Pathways*)

Instituída em 2014, pela EMA, a Via de Acesso Adaptativa consiste num projeto de Licenciamento Adaptativo da EMA, com vista a acelerar o acesso a medicamentos a doentes, cujas necessidades terapêuticas não se encontram cobertas pelas terapias disponíveis, nunca comprometendo o rigor na qualidade de avaliação da relação risco-benefício do medicamento. ^(72,74,78)

Abordagem planeada e progressiva, este programa utiliza os habituais procedimentos de autorização e os mecanismos regulamentares de acesso precoce, baseando-se em três princípios fundamentais: aprovação faseada a partir de uma população mais restrita e pequena, para uma população cada vez mais alargada e abrangente; geração interativa de evidência, por meio da obtenção de dados do mundo real e planeamento prospetivo de ensaios clínicos e, por fim, envolvimento precoce de importantes decisores na área da saúde, como sendo, os pagadores doentes, profissionais de saúde e autoridades

responsáveis pela Avaliação de Tecnologias da Saúde (ATS). De facto, este conceito prevê que a aprovação precoce seja corroborada por evidências terapêuticas preliminares para um determinado medicamento ou em resultados de pequenos ensaios clínicos iniciais, numa população pequena e restrita de indivíduos doentes, encontrando-se a necessidade médica e os doentes bem definidos, não estando, porém, cobertos pelas alternativas terapêuticas disponíveis no mercado. ^(72,74,78)

Primeiramente, o requerente reúne as evidências terapêuticas preliminares e/ou os resultados de pequenos ensaios clínicos iniciais para um determinado medicamento, sucedendo-se a autorização para a primeira subpopulação. Consequentemente, o requerente prossegue com a fase clínica, a fim de expandir o acesso ao medicamento a uma população mais abrangente de doentes ou novas indicações terapêuticas, com base em dados reais de utilização do medicamento e estudos adicionais, tal como esquematizado na Figura 9. ^(74,78)

Esta iniciativa permitirá ultrapassar diversas limitações existentes no atual contexto do sistema de investigação, desenvolvimento e acesso ao mercado de medicamentos inovadores. Por um lado, permite a redução do custo de investigação e desenvolvimento de medicamentos e limita o preço crescente associado a novos medicamentos inovadores. Por outro lado, reduz o tempo de avaliação de um medicamento, permitindo suprir necessidades médicas não satisfeitas, num curto espaço de tempo, oferecendo a possibilidade de discussão precoce e flexível entre o requente e decisores na área da saúde, como as autoridades de ATS e pagadores doentes, no sentido de otimizar as vias de desenvolvimento de medicamentos e acelerar o acesso de medicamentos aos indivíduos doentes e profissionais de saúde reforçando, assim, o impacto positivo de medicamentos inovadores na saúde pública, nomeadamente de medicamentos órfãos. ^(74,78)

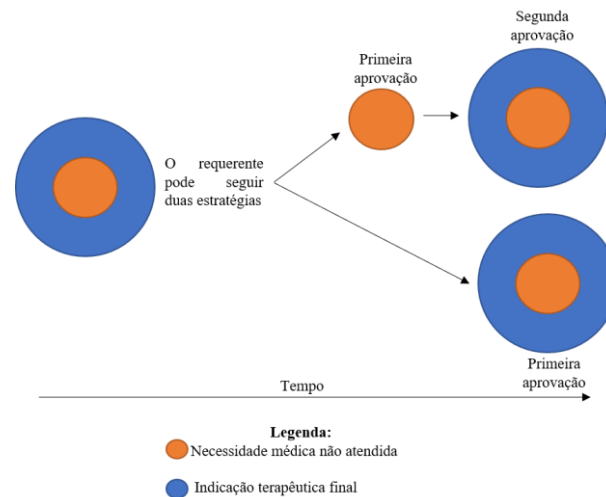


Figura 9 – Via de Acesso Adaptativa (Adaptado) ⁽⁷⁴⁾

3.5.1.6 Designação de Medicamentos Prioritários (*Priority Medicines, PRIME*)

Estabelecido em 2016, a designação PRIME visa aprimorar o apoio no acesso prematuro ao mercado de um medicamento inovador e prioritário, do ponto de vista da saúde pública, satisfazendo necessidades terapêuticas não satisfeitas, elegível para o Procedimento de Avaliação Acelerada e Procedimento Centralizado. ⁽⁷²⁾

Tratando-se de uma iniciativa da CE, o relator é selecionado e indicado em fases muito precoces do processo de investigação e desenvolvimento de um medicamento, a fim de acompanhar prematuramente todas as fases do procedimento, para que sejam concretizados três objetivos fulcrais: otimização do desenvolvimento de um medicamento para incremento da eficiência na geração de dados robustos, reforço do apoio científico e regulamentar prestado aos requerentes, estimulando e facilitando uma interação precoce, proativa, contínua, multidisciplinar e interativa entre os requerentes e a EMA e aumento da consciencialização dos requerentes em fases precoces do desenvolvimento, relativamente aos requisitos científicos e regulamentares, necessários para fases posteriores do processo de submissão e avaliação do pedido de AIM. ⁽⁷²⁾

Ao recorrer ao PRIME, um medicamento elegível para o Procedimento de Avaliação Acelerada, facilita a congregação de conhecimento, ao longo do processo de investigação e desenvolvimento do medicamento, promovendo a geração de dados robustos e de qualidade, confirmando, no momento do pedido de AIM, o potencial de Avaliação Acelerada. Neste caso em concreto, o requerente terá a possibilidade de colaboração e

complementaridade com os demais esquemas de inovação nacional, existentes nos diferentes EM. ^(72,79)

Esta iniciativa poderá ser solicitada durante o desenvolvimento, baseando-se em evidências clínicas preliminares e, exclusivamente para PME e setor acadêmico, em fases precoces do desenvolvimento clínico, apenas sendo necessário os resultados dos ensaios clínicos de fase I. ^(72,79)

Importa salientar que a EMA, mensalmente, disponibiliza uma lista de todos os medicamentos que podem recorrer ao PRIME. ⁽⁷²⁾

3.5.1.7 Innovation Task Force (ITF)

A ITF consiste num grupo multidisciplinar cujo objetivo é estabelecer um fórum de diálogo informal com os requerentes, em particular, com as PME e requerentes do setor acadêmico, contemplando na discussão, temas relevantes e desafiantes, no que respeita a aspetos técnicos, científicos e regulamentares para terapias e tecnologias emergentes, permitindo, a título de exemplo, a apresentação de processos em fases muito precoces do desenvolvimento e iniciação de diálogo com a EMA, com a consequente identificação antecipada de conhecimento especializado, particularmente profícuo nos casos de investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos, cuja informação patológica e terapêutica é limitada. ^(72,80)

3.5.1.8 Aconselhamento Científico e Assistência Protocolar

Nomeadamente no que respeita aos medicamentos órfãos, o seu processo de investigação e desenvolvimento torna-se um desafio complexo e moroso para as empresas, pelo que a EMA disponibiliza a prestação de Aconselhamento Científico e Assistência Protocolar às empresas envolvidas no desenvolvimento de medicamentos. No que se refere aos medicamentos para uso humano, o CHMP recomenda o Aconselhamento Científico e a Assistência Protocolar, por recomendação do Grupo de Trabalho de Aconselhamento Científico (SAWP), abrangendo aspetos relacionados com o desenvolvimento químico-farmacêutico, pré-clínico e clínico de um medicamento, bem como aspetos regulamentares. A agência permite, de igual forma, o apoio científico de autoridades de ATS, permitindo uma discussão paralela em autoridades reguladores e económicas. ^(72,80,81)

Este aconselhamento científico é particularmente importante nas etapas iniciais de desenvolvimento, em que os requerentes poderão colocar questões relativas à fase de

desenvolvimento do medicamento, o que antecipará possíveis questões durante a avaliação pelo CHMP, conduzindo a uma melhor precisão e otimização no processamento do produto e a sua precoce comercialização. Quanto à Assistência Protocolar, o apoio ao nível da elaboração de protocolos é muito útil para medicamentos órfãos. ^(72,80,81)

Este procedimento tem uma duração máxima de 70 dias, podendo ser reduzido para 40 dias. Este processo poderá desencadear reuniões entre o promotor e a agência, no caso de haver desacordo relativamente ao desenvolvimento do medicamento, ou no caso de serem necessárias informações adicionais relevantes para o processo. A resposta formal é apresentada pelo CHMP, sendo que, no caso dos medicamentos órfãos, o COMP só intervém caso surjam dúvidas relativamente às evidências significativas do medicamento candidato. ^(72,81)

Através do apoio prestado às empresas, verifica-se uma maior rapidez e eficiência nos processos de avaliação destes medicamentos, permitindo que o medicamento, precocemente, seja disponibilizado no mercado, revelando-se impactante, em termos de saúde pública. ^(72,81)

3.5.1.9 Medidas Pós- Autorização

Tal como referido anteriormente, as ferramentas regulamentares de suporte para acesso precoce de medicamentos no mercado, enquadram-se em todo o ciclo de vida do medicamento, desde a fase de pré-AIM até à fase posterior à obtenção da AIM. ⁽⁶⁰⁾

Neste sentido, e na sequência da concessão da AIM Condicional, baseada na disponibilização de dados incompletos de segurança e/ou eficácia, a EMA, em momentos posteriores à atribuição da AIM, poderá solicitar o fornecimento de dados adicionais para o medicamento. Informações adicionais sobre a qualidade do medicamento, raramente serão solicitadas, uma vez que esta informação deverá ser suficientemente demonstrada aquando da aprovação regulamentar do medicamento, sendo apenas questionável, caso afete o perfil de segurança e eficácia do medicamento, vinculando-se na relação risco-benefício do medicamento. Porém, no que respeita a completude de evidências de segurança e eficácia, a legislação prevê a realização de estudos pós-autorização, designados Estudos de Segurança Pós-Autorização (PASS) e os Estudos de Eficácia Pós-Autorização (PAES). ⁽⁸²⁾

3.5.1.10 Colaboração entre Autoridades Competentes: EMA e FDA

Em 2007, estabeleceu-se uma parceria entre a EMA e a FDA, nomeadamente em matéria de medicamentos órfãos. Esta parceria iniciou-se com a criação de um formulário comum para a submissão simultânea de pedidos de Estatuto/ Designação de Medicamentos Órfãos, à FDA e à EMA, respetivamente, permitindo estimular a submissão paralela nas agências e a redução da carga administrativa necessária para a submissão de pedidos díspares, com a ressalva de que os requisitos específicos exigidos para cada região são apresentados em diferentes secções do formulário. Apesar da necessidade de as agências trabalharem e cooperarem mutuamente para compreenderem as similitudes nos processos e os critérios de avaliação, o processo de Estatuto/ Designação de Medicamento Órfão decorre separadamente e de forma independente nas duas agências, de acordo com os prazos e procedimentos estabelecidos por cada uma das Autoridades Competentes, pelo OOPD, na FDA e pelo COMP, na EMA. No que respeita aos critérios de avaliação, como a definição de doença rara, plausibilidade biológica e a prevalência da doença, foram reunidos esforços, no sentido de compreender os limites definidos em cada agência, com o intuito de produzir menor variação no que respeita à abordagem de avaliação por cada uma das agências. Através desta colaboração, verifica-se um maior foco no desenvolvimento clínico pós designação, o que permitirá aumentar a eficiência no desenvolvimento e a probabilidade de sucesso, no momento da consecução da AIM. ^(83,84)

Como anteriormente abordado, quando o medicamento recebe a Estatuto/ Designação de Medicamento Órfão, o promotor deverá, obrigatoriamente, submeter à agência, um relatório anual sobre o estado de desenvolvimento do medicamento. Porém, a partir de 2010, as agências reuniram-se e possibilitaram a submissão simultânea nas agências pelos requerentes, beneficiando os promotores de uma submissão única e as autoridades reguladoras, no que respeita à partilha de informação, relativa ao processo de desenvolvimento do medicamento órfão, possibilitando uma maior eficiência no desenvolvimento clínico do medicamento e reduzindo o tempo de avaliação do processo. ^(83,84)

A colaboração entre agências reguladoras permitirá o estabelecimento de um maior diálogo entre requerentes e agências, desde fases muito precoces dos processos de investigação e desenvolvimento de medicamentos e otimização do mesmo, suportando

com maior robustez a tomada de decisões regulamentares e evitando a duplicação de metodologias e números de ensaios. ^(83,84)

Estima-se que cerca de 50% das submissões à EMA sejam realizadas de forma paralela com a FDA, utilizando-se 30%-40% dos candidatos o formulário conjunto FDA-EMA. Desta forma, no sentido de maior convergência e concordância nas respostas aos pedidos, as agências cooperam arduamente, no sentido de obter a resposta num prazo máximo de 6 meses, possibilitando o requerente de obter a Designação Órfã, nas duas regiões, em espaços de tempos semelhantes. ^(83,84)

3.5.1.11 EUnetHTA - Colaboração EMA/ Autoridades de ATS

Especificamente na UE, após a concessão da AIM e antes da comercialização do medicamento, cada EM tem autonomia e soberania em matérias de decisão de negociação com as empresas requerentes, no que respeita ao processo de definição do preço e/ou comparticipação dos medicamentos. Em Portugal, antes de um medicamento estar acessível no mercado, decorrerá um processo de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde, o que permitirá verificar se o benefício que o fármaco apresenta, sobrepõe o seu custo, ou seja, o investimento do Estado naquela tecnologia é justificado face aos benefícios daquele medicamento para a saúde do doente e saúde pública, findo o qual, caso a Avaliação Económica seja favorável, o medicamento será disponibilizado no mercado. Quando se trata de medicamentos inovadores, como o caso de medicamentos órfãos, o tempo despendido na avaliação económica do medicamento é particularmente relevante, ressaltando-se a necessidade iminente de suprir lacunas terapêuticas e o acesso célere à inovação terapêutica. Aliado a este facto, verifica-se, também, em diversos EM a insustentabilidade da cooperação em matéria de ATS e a duplicação de avaliações económicas por parte dos diversos organismos de ATS nacionais, que poderia, em certos casos, ser díspar nos EM, contribuindo para o atraso e desigualdade no acesso de medicamentos inovadores. ⁽⁸⁵⁾

Deste modo, com o objetivo de melhorar o acesso e disponibilidade de medicamentos inovadores no mercado, a previsibilidade comercial, garantia na utilização eficiente de recursos e reforço da qualidade da ATS na UE, foi estabelecido um quadro de apoio e definidos procedimentos de cooperação e regras comuns, no que respeita a ATS, a nível da UE, através do Grupo de Coordenação dos Estados-Membros para a Avaliação das Tecnologias de Saúde, designado EUnetHTA. De forma a concretizar os objetivos delineados, este grupo procura constituir uma rede sustentável e eficaz, no que respeita à

avaliação de medicamentos e tecnologias de saúde, em toda a Europa, desenvolver e implementar ferramentas para gerar informação transparente e robusta para a ATS e definir políticas na UE, beneficiando, desta forma, a saúde pública, através do acesso precoce de medicamentos no mercado. Este grupo de trabalho é incumbido de responsabilidades, como a realização de relatórios que permitam as autoridades de ATS de cada EM a corroboração das suas decisões de financiamento de tecnologias de saúde, de forma a evitar duplicação de trabalho, diminuição dos tempos de avaliação e, desta forma, garantir equidade, universalidade e um rápido acesso dos doentes às tecnologias de saúde inovadoras, nos diferentes EM. ⁽⁸⁵⁾

3.5.1.12 Programa de Acesso Precoce

Para que um medicamento destinado ao tratamento em meio hospitalar possa ser disponibilizado no mercado português deverá, em primeira instância, ser sujeito a Avaliação Prévia, pelo que não poderá ser adquirido pelas entidades tuteladas pelo membro do Governo responsável pela área da saúde sem que tenha sido celebrado um Contrato de Avaliação Prévia. Em Portugal, o prazo legal máximo de decisão de Avaliação Prévia poderá atingir 180 dias, salvo em caso excecionais, autorizados pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P., e mediante requerimento fundamentado da instituição ou serviço, nomeadamente quando se verifique a ausência de alternativa terapêutica em que o doente corra risco iminente de vida ou de sofrer complicações graves, poderá ser autorizada a disponibilização de medicamento nestas condições, através de uma Autorização de Utilização Excepcional (AUEs), ao abrigo do Programa de Acesso Precoce (PAP) a medicamentos. ^(86,87)

Primeiramente, a definição dos termos e procedimentos de autorização de acesso aos PAPs a medicamentos foi concretizada pela Deliberação n.º 139/CD/2014 de 06 de novembro de 2014, do Conselho e revista pela Deliberação n.º 80/CD/2017 de 24 de outubro, do Conselho Diretivo do INFARMED, I. P. ^(87,88)

Ulteriormente, o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro estabeleceu novas condições de AUE para medicamentos sem AIM em Portugal, medicamentos com AIM, mas sem decisão de Avaliação Prévia no Serviço Nacional de Saúde (SNS), ou para os quais ainda não tenha sido solicitado o pedido de Avaliação Prévia. ⁽⁸⁷⁾

Quanto aos medicamentos sem AIM em Portugal, destinados à prevenção, diagnóstico e/ou tratamento de patologias graves, altamente debilitantes e potencialmente

fatais, com vista a satisfazer uma necessidade médica, em meio hospitalar, a autorização para o PAP só poderá ser concedida após o titular dos direitos do medicamento submeter o seu pedido junto do Conselho Diretivo do INFARMED, I.P., evidenciando a segurança e eficácia do medicamento, com base em provas preliminares do seu benefício clínico, ou cujo benefício clínico seja, à partida, bem reconhecido. O INFARMED, I.P. avalia o PAP e emite a autorização. Seguidamente, a entidade hospitalar, pública ou privada, solicita a AUE, para um doente em específico, e fundamentado clinicamente, sendo que o INFARMED, I.P. avalia o pedido de AUE, sendo esta autorização concedida tendo em conta a verificação do cumprimento das condições de utilização terapêutica, como, por exemplo, a situação clínica do doente em específico. Posto isto, a empresa disponibiliza o medicamento à entidade hospitalar, para o doente em específico. ^(86,87,89)

Os medicamentos autorizados no âmbito do PAP são cedidos pelo titular dos direitos do medicamento, à entidade hospitalar, para o doente em específico, sendo isentos de encargos para o SNS. ^(86,87,89)

Em relação aos medicamentos com AIM em Portugal ou com uma nova indicação terapêutica, mas sem decisão de avaliação prévia pelo SNS, ou ainda não solicitada, o regulamento prevê que, para estes casos, a AUE possa ser concedida imediatamente após a AIM e durante o prazo estabelecido legalmente para o processo de Avaliação Prévia, ao abrigo do PAP a medicamentos. O prazo máximo de isenção de encargos para a entidade hospitalar, através da aquisição da tecnologia de saúde, não poderá exceder os 105 dias para os medicamentos não genéricos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica já se encontre comparticipada ou com autorização de utilização nos serviços ou instituições tutelados pelo membro do Governo responsável pela área da saúde mediante avaliação prévia, e 210 dias para os medicamentos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica ainda não esteja comparticipada ou sem autorização de utilização nos serviços ou instituições tutelados pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, mediante avaliação prévia. ^(86,87,89)

Para ambos os casos, o INFARMED, I.P. dispõe de cinco dias para emitir o despacho, relativamente à autorização do PAP para o medicamento. Findos os cinco dias, poderá, ou aprovar o PAP ou solicitar esclarecimentos ao requerente, sendo que estas questões deverão ser solucionadas no prazo máximo de cinco dias, após a sua receção pelo requerente. Quando devidamente fundamentado pela entidade hospitalar, pela potencialidade fatal e gravidade da patologia, estes prazos poderão ser reduzidos para 24 horas. ^(86,87,89)

Para os medicamentos sem AIM, a vigência da autorização do PAP estende-se durante 6 meses após o prazo de concessão ou quando o número de doentes incluídos no protocolo seja alcançado e quando o requerente solicita um maior prazo de duração, após término do prazo proposto e é autorizado pelo INFARMED, I.P. ^(86,87,89)

Para os medicamentos com AIM, a vigência da autorização caduca após 105 e 210 dias, respetivamente, para medicamentos não genéricos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica já se encontre comparticipada ou com autorização de utilização nas instituições e serviços tutelados pelo membro do Governo responsável pela área da saúde mediante avaliação prévia, e medicamentos cuja denominação comum internacional ou indicação terapêutica ainda não esteja comparticipada ou sem autorização de utilização nas instituições e serviços tutelados pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, mediante avaliação prévia. ^(86,87,89)

Quando se conclui a fase de Avaliação Prévia e emitida uma decisão de financiamento, a vigência da autorização do PAP cessa. Da mesma forma, o INFARMED, I.P., poderá revogar ou caducar a autorização do PAP para um medicamento, quando o medicamento representa um risco para a saúde pública, por questões de farmacovigilância, observação de novos dados de segurança e/ou eficácia ou quando a autorização não se encontra em conformidade com os preceitos acordados durante o processo de autorização do PAP. ^(86,87,89)

Tal como as ferramentas regulamentares descritas anteriormente, os PAPs apresentam vantagens impactantes do ponto de vista de saúde pública e económicos para o SNS. Factualmente, este programa facilita e acelera a equidade e universalidade no acesso às tecnologias de saúde mais inovadoras e recentes, destinadas ao diagnóstico, prevenção e/ou tratamento de doenças raras, graves, potencialmente fatais, para as quais se verificam lacunas terapêuticas, acarretando um enorme impacto em termos de saúde pública. Em matérias económicas, uma vez que os PAPs são isentos de encargos económicos para o SNS, permitirá reduzir o peso orçamental das AUEs, o que possibilitará a obtenção de informação para suporte de decisores na fase de negociação dos contratos de financiamento pelo SNS. Todavia, os PAPs apresentam também constrangimentos. Por um lado, este programa apenas é acessível quando existe um pedido do requerente, ao passo que o pedido de AUE é realizado pela entidade hospitalar. Por outro lado, é contrário ao princípio da utilização racional, se houver utilização do medicamento em situações dispensáveis. O próprio fornecimento gratuito do medicamento só é admitido no quadro de uso compassivo do medicamento, consideradas

situações extremamente restritas e que, neste contexto, não se enquadram. Por fim, este programa facilita o acesso a medicamentos cuja Avaliação Prévia ainda não se encontra concluída, sendo que esta decisão poderá não ser favorável. ⁽⁹⁰⁾

3.5.2 Procedimento de concessão de AIM do Spinraza[®], Zolgensma[®] e Evrysdi[™] na União Europeia

Dado que o Spinraza[®] se trata de um medicamento destinado ao tratamento de uma doença rara, a AME, numa fase inicial, o medicamento recebeu a Designação de Medicamento Órfão, pelo COMP, concretizando-se, posteriormente, o pedido de AIM à EMA, sendo obrigatoriamente elegível para o Procedimento Centralizado, tendo este processo seguido uma Avaliação Acelerada, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004, dado ter sido considerado uma inovação terapêutica, devido à sua substância ativa. No pedido efetuado à EMA, o requerente incluiu também um Plano de Investigação Pediátrico (PIP). ⁽⁹¹⁾

Quanto ao Zolgensma[®], em primeira instância, foi concedida a Designação de Medicamento Órfão, concretizando-se, posteriormente, o pedido de AIM à EMA. Dado que o Zolgensma[®] é um medicamento de terapia avançada, o CHMP, baseando-se na avaliação concretizada pela CAT (Comité de Terapias Avançadas), adotou um parecer positivo, recomendando a concessão da AIM Condicional para o medicamento, sendo posteriormente concedida pela CE. ⁽⁹²⁾

Relativamente ao Evrysdi[™], este medicamento ainda se encontra em processo de avaliação pela EMA. Todavia, foi já concedida a Designação PRIME, pela EMA, sustentada por dados preliminares de ensaios clínicos e a Designação de Medicamento Órfão, pela CE. ⁽⁹³⁾

4. Impacto dos Incentivos Regulamentares no Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos para a AME

É certo que o desenvolvimento e acesso de medicamentos órfãos, nomeadamente para a AME, assumem um papel preponderante e impactante, nomeadamente a três níveis: o indivíduo doente, titular do medicamento e sistema de saúde. ⁽³⁶⁾

Através da promulgação de legislação reguladora de medicamentos órfãos, quer nos EUA, quer na UE, a implementação de ferramentas regulamentares, mecanismos de incentivos e benefícios para os requerentes, no sentido de estimular e potenciar o processo de investigação, desenvolvimento e acesso ao mercado de medicamentos órfãos e a célere evolução paradigmática no âmbito das doenças raras, em matérias regulamentares, técnicas e científicas, vários foram os desafios impostos aos sistemas de saúde, autoridades reguladoras e requerentes, cujos esforços são direcionados para a promoção do acesso precoce à inovação terapêutica e, simultaneamente, a garantia da universalidade, sustentabilidade e equidade na utilização racional e custo-efetiva do medicamento. ⁽³⁶⁾

No que respeita às ferramentas regulamentares, benefícios e estímulos disponibilizados pelas agências reguladoras aos requerentes, é possível destringir particularidades e similitudes, entre cada um dos sistemas reguladores, tal como evidenciado na Tabela 2. ^(31,36)

Tabela 2 – Comparação dos mecanismos e ferramentas reguladoras disponibilizadas pela FDA e EMA (Adaptado) ^(31,36)

Caraterísticas	FDA - EUA	EMA - UE
<i>Enquadramento Legal</i>	<i>Orphan Drug Act, 1983</i>	Regulamento (CE) n.º 141/2000
Designação de Medicamento Órfão		
<i>Entidade responsável pela avaliação do pedido</i>	Gabinete de Desenvolvimento de Medicamentos Órfãos (OOPD)	Comité dos Medicamentos Órfãos (COMP)
<i>Prevalência da doença</i>	Doença ou condição que afeta menos de 200 000 pessoas nos EUA.	Doença ou condição que afeta menos de 5 indivíduos em 1000 pessoas na UE
<i>Critérios de designação</i>	Prevalência da patologia Fundamentação Científica Viabilidade e rentabilidade económica e financeira do investimento em I&D	Prevalência da patologia Plausibilidade biológica Disponibilidade terapêutica Critério económico
<i>Reavaliação da Designação</i>	Não aplicável	Paralelamente à avaliação do pedido de AIM pelo CHMP
<i>Calendário de avaliação</i>	60 dias (OOPD)	90 dias (COMP) + 30 (CE)
<i>Fases para concessão de AIM</i>	1º Fase: Pedido de Estatuto de Medicamento Órfão (OOPD)	1º Fase: Pedido de Designação de Medicamento Órfão (COMP)

	2º Fase: Pedido de AIM (CDER/CBER)	2º Fase: Pedido de AIM (CHMP)
Incentivos		
<i>Concessão de AIM</i>	Medicamentos “Prioritários” – Elegibilidade obrigatória para o Processo de Revisão Prioritária	Elegibilidade obrigatória para o Procedimento Centralizado
<i>Exclusividade de Mercado</i>	7 anos	10 anos (poderá ser reduzido para 6 anos, se ao final do 5º ano após a AIM, for comprovada a rentabilidade económica do medicamento). Caso o medicamento apresente indicações terapêuticas, acresce 2 anos de exclusividade de mercado.
<i>Aconselhamento Científico e Assistência Protocolar</i>	Requerentes poderão recorrer ao aconselhamento técnico-científico da FDA, sem restrições, para orientação sobre aspetos relacionados com o desenvolvimento químico-farmacêutico, pré-clínico, clínico e regulamentares de um medicamento.	Requerentes poderão recorrer ao aconselhamento técnico-científico da EMA, sem restrições, para orientação sobre aspetos relacionados com o desenvolvimento químico-farmacêutico, pré-clínico, clínico e regulamentares de um medicamento.
<i>Incentivos Financeiros</i>	Dispensa de taxas aplicadas pela FDA; Programa de incentivo ao desenvolvimento clínico de medicamentos órfãos, através da comparticipação de 50% de taxa de crédito do custo dos ensaios clínicos realizados nos EUA.	A EMA financia uma redução de honorários regulamentares, inerentes a procedimentos pré e pós AIM; Não se encontra previsto qualquer incentivo subsidiário para ensaios clínicos; Reduções excecionais para as PMEs.
<i>Financiamento de Projetos de I&D</i>	Programas de subsídios de medicamentos órfãos subsidiam fundos para a realização de ensaios clínicos, para avaliação da segurança e eficácia do medicamento.	Elegibilidade para a atribuição de bolsas específicas de programas dos EM e/ou europeus; Incentivos de apoio à investigação e desenvolvimento, incluindo programas comunitários.
<i>Incentivos para PMEs</i>	Não aplicável	Redução excecional de taxas aplicáveis; Assistência técnico-científico e apoio protocolar
Ferramentas regulamentares para acelerar desenvolvimento e acesso de medicamentos órfãos		
	Processo de Designação de Via Rápida	Incotejável
	Designação de Terapia Inovadora	Incotejável
	Processo de Aprovação Acelerada	AIM Condicional
	Incotejável	AIM em Circunstâncias Excecionais

	Revisão Prioritária	Processo de Avaliação Acelerada
--	---------------------	---------------------------------

Como constatado, ambas as legislações preveem a atribuição de incentivos e compensações, no âmbito de procedimentos de atribuição do Estatuto/ Designação de Medicamento Órfão e, numa fase posterior, no processo para a concessão da AIM, com o intuito de estimular, beneficiar e congratular os requerentes que concentram os seus recursos, quer financeiros, quer materiais, no sentido de desenvolver e proporcionar aos doentes uma terapêutica promissora para o tratamento de doenças raras, enormemente fustigadas pela verificação de lacunas terapêuticas. ⁽³⁶⁾

É certo que as diversas medidas e ferramentas regulamentares implementadas e disponibilizadas aos requerentes por ambas as legislações para a regulação de medicamentos órfãos, acarretam grandiosos impactos a diferentes níveis sendo, portanto, fundamental uma análise da importância do amplo leque de mecanismos regulamentares, para o desenvolvimento e introdução célere de medicamentos órfãos no mercado, particularizando para o caso da AME. Confinando a análise e avaliação do impacto regulamentar em termos geográficos, maioritariamente a nível europeu, é possível enumerar o efeito da implementação para os diferentes intervenientes e partes interessadas.

4.1 Análise do impacto no desenvolvimento de medicamentos para a AME

O processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos para a AME, particularmente a fase clínica, apresenta enormes desafios e obstáculos, provindos principalmente da baixa prevalência e gravidade da doença, do conhecimento diminuto da história natural da doença, do número limitado e da reduzida definição e validação de marcadores clínicos relevantes, reduzido número e heterogeneidade dos indivíduos doentes, dificuldade no recrutamento de doentes e a verificação de elevadas taxas de atrito², nos processos de investigação e desenvolvimento. ⁽⁹⁴⁾

Uma vez concedida a Aprovação Acelerada e a Designação de Terapia Inovadora, pela FDA, a AIM em Circunstâncias Excepcionais, AIM Condicional, Assistência Protocolar e a Designação PRIME, pela EMA, as agências reguladoras pretendem que os mecanismos regulamentares disponibilizados maximizem a celeridade e facilidade para os requerentes, no que respeita aos programas de investigação e desenvolvimento de

² Percentagem de novas moléculas que entram numa das fases de investigação clínica e que são rejeitadas nessa mesma fase.

medicamentos órfãos, inovadores e promissores, através de orientação multidisciplinar, intensiva e dinâmica, assistência protocolar e aconselhamento científico, para além de poderem usufruir da combinação de ferramentas e mecanismos regulamentares expeditos. A título de exemplo, durante a revisão do Zolgensma[®], pela FDA, este processo pôde usufruir da combinação de Designação de Via Rápida e Designação de Terapia Inovadora, para além das reuniões de apoio ao requerente, ao longo do desenvolvimento do medicamento, no sentido de todo o processo de desenvolvimento caminhar, paralelamente, entre a autoridade reguladora e o requerente. ^(4,36)

Desta forma, no que respeita à fase de desenvolvimento do medicamento, o tempo decorrido desde a fase de investigação e desenvolvimento de medicamentos inovadores, até à aprovação e comercialização do medicamento no mercado, decorrem, em média, dez a quinze anos, sendo que o tempo decorrido entre a fase I dos ensaios clínicos e a aprovação do medicamento, decorrem, aproximadamente, sete anos. Contudo, após a concessão das diversas ferramentas regulamentares, com ou sem combinação das mesmas, o objetivo será que este tempo seja diminuído. A título elucidativo, no caso do Zolgensma[®], nos EUA, o tempo decorrido foi de cinco anos, o que corresponde a uma diminuição de dois anos, uma vez que a fase I foi iniciada em maio de 2014 e o medicamento foi aprovado nos EUA, em maio de 2019. Na UE, uma vez que o medicamento foi aprovado em maio de 2020, o tempo decorrido foi de seis anos, podendo ser explicado pela maior necessidade temporal para avaliação e a verificação de maior preocupação relativa à segurança dos produtos, no caso da EMA. ^(23,24,36,91,95-99)

Desta forma, conclui-se que, ao contrário de outros medicamentos não prioritários, em que a AIM apenas é concedida com base em evidências clínicas sólidas, corroborativas da segurança e eficácia do medicamento, através do recurso destas ferramentas regulamentares, é possível que os indivíduos doentes acedam ao medicamento, com base em evidências clínicas preliminares de segurança e eficácia, que permitirá acelerar o acesso ao mercado. No caso do Spinraza[®], a AIM foi concedida nos EUA e na UE, com base nos robustos dados de ensaios clínicos de fase III, cujos resultados permitiram concluir o benefício do tratamento nas capacidades motoras e aumento da sobrevivência de doentes com a patologia. Quanto ao Zolgensma[®], foi aprovado pela FDA com base em evidências obtidas a partir de um ensaio clínico de fase I e um ensaio, ainda a decorrer, de fase III. Desta forma, conclui-se que, tanto a FDA, como a EMA, concederam a AIM aos fármacos referidos, com base em evidências clínicas preliminares, de forma a acelerar o processo de desenvolvimento do

medicamento que, após a sua introdução no mercado, permitiram suprimir elevadas necessidades médicas não satisfeitas. Não obstante, o titular do medicamento ficará obrigado a completar os dados clínicos do medicamento e a entregar os resultados às autoridades reguladoras, a fim de comprovar a sua eficácia e segurança, por meio de resultados sólidos, robustos e completos. ⁽¹⁰⁾

Com efeito, após a promulgação da regulação de medicamentos órfãos e implementação de ferramentas e mecanismos regulamentares, foi possível a concretização de objetivos, como a maximização do desempenho do processo de investigação e desenvolvimento, suporte aos requerentes e maior celeridade nestes processos, para que os processos ascendam a probabilidade de sucesso, de forma a que os fármacos promissores possam ser disponibilizados, atempadamente, a indivíduos doentes com AME. Importa realçar que, no que respeita aos critérios de aprovação de AIM, apesar de não existirem grandes diferenças na informação necessária para a comprovação de efetividade, entre as duas autoridades reguladoras, a FDA expressa uma maior recetividade e flexibilidade relativamente aos padrões de aprovação para doenças raras, onde se inclui a AME, justificando a maior celeridade no processo de concessão da AIM. ^(23,100)

Da mesma forma, o financiamento de projetos de investigação e desenvolvimento, comunitários ou nacionais, de instituições públicas ou privadas, como a *SMA Foundation*, *PTC Therapeutics*, *CureSMA*, e *SMA Europe*, previstos na legislação que regula os medicamentos órfãos, é considerado também um forte potenciador tanto para as PMEs, como para as grandes empresas, no sentido de estimular a conjugação de esforços e recursos, por forma a desenvolverem tratamentos promissores e inovadores para doenças raras. A título elucidativo, a *CureSMA* investiu cerca de 70 milhões de dólares para o financiamento de um projeto de pesquisa da Biogen e da Ionis Pharmaceuticals, Inc. para o desenvolvimento do Spinraza[®]. ⁽¹⁰¹⁾

O mesmo acontece com os incentivos financeiros, destinados a subsidiar ensaios clínicos, apenas previstos na legislação americana, e incentivos financeiros, para isenção de aplicação de taxas pelas agências reguladoras que, conseqüentemente, impulsionarão e estimularão os requerentes a desenvolverem medicamentos para doenças raras, tendo em vista o acesso atempado aos doentes que padeçam destas patologias. ⁽¹⁰²⁾

Complementarmente, importa salientar que, de acordo com a base de dados *ClinicalTrials.gov*, o número de ensaios clínicos envolvendo medicamentos com indicações terapêuticas para a AME sofreu um incremento bastante positivo, desde 1986,

com um total de ensaios clínicos concluídos e em desenvolvimento, até abril de 2020, de 131 ensaios clínicos, incluindo ensaios em que medicamento foi disponibilizado aos doentes, através de programas de acesso precoce ao medicamento e ensaios cujo objetivo seria beneficiar os participantes, através de programas de acesso expandido, que foi depois aprovado pela FDA. ⁽¹⁰³⁾

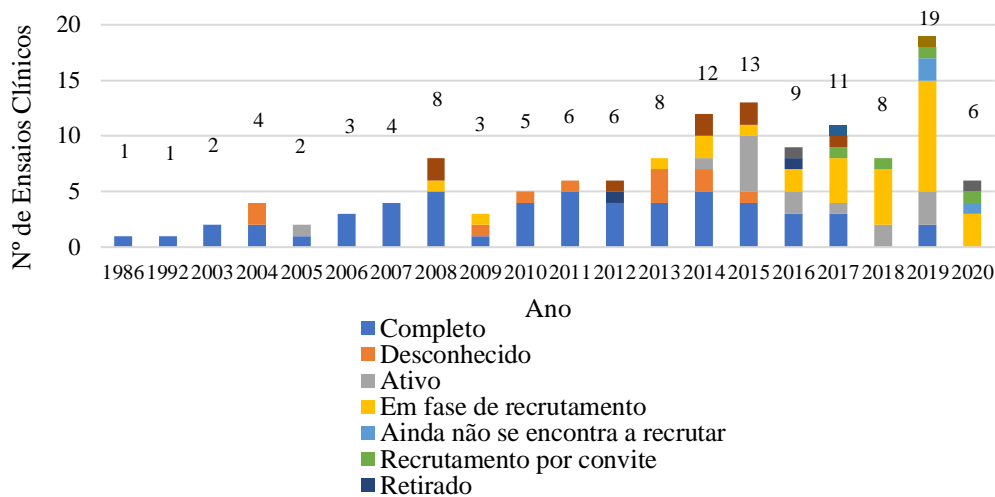


Gráfico 2 - Número de Ensaios Clínicos registados na base de dados *ClinicalTrials.gov* destinados ao estudo da AME (1986 a abril de 2020) ⁽¹⁰³⁾

Até à promulgação da legislação americana e europeia, em 1983 e 2000, respetivamente, o número de registos de ensaios clínicos que abarcassem a condição para a AME era nulo, verificando-se o primeiro registo em 1986. Entre 1986 - 1992 e 1992 - 2003, não há qualquer registo de ensaios clínicos, com indicações para a AME. A partir de 2003, verifica-se um acréscimo do número de ensaios clínicos, o que significa que os mecanismos regulamentares implementados com o intuito de promover a realização de ensaios clínicos e maximizar o processo de desenvolvimento estão a ser afirmativamente realizados, tal como inicialmente pretendido pela legislação, e tal como evidenciado pelo Gráfico 2. ⁽¹⁰³⁾

De entre um universo de 344 473 ensaios clínicos registados, até abril de 2020, na plataforma *ClinicalTrials.gov*, 131 ensaios clínicos para a AME, representam, aproximadamente, 0,04% de todos os ensaios clínicos realizados, apesar deste incremento ser considerado bastante positivo, dado tratar-se apenas de uma única patologia, com a agravante de se tratar de uma doença rara. Análises realizadas pelo instituto *Coherent*

Market Insights, em 2018, preveem que o crescente número de ensaios clínicos e o financiamento de projetos de investigação e desenvolvimento, por parte de instituições nacionais ou comunitárias, públicas ou privadas, sejam também fatores chave para a estimulação do crescimento do mercado da AME. ^(103,104)

Em suma, tendo em conta as evidências recolhidas, conclui-se que a legislação para medicamentos órfãos, a incorporação das perspetivas dos doentes e respetivos cuidadores e a estreita colaboração com as autoridades reguladoras têm contribuído positivamente para o delineamento precoce do processo de investigação e desenvolvimento de medicamentos para a AME altamente individualizados e otimizados, colmatando lacunas terapêuticas, podendo ser a estratégia chave para superar os desafios e obstáculos no desenvolvimento de medicamentos para a AME. Para além disso, como resultado dos incentivos e benefícios concedidos para o desenvolvimento de medicamentos para a AME e demais patologias órfãs, espera-se que ocorra um incremento em termos de acesso a medicamentos órfãos e, portanto, aumento da sua relevância no mercado farmacêutico global. ⁽¹⁰²⁾

4.2 Análise do impacto em termos do acesso de medicamentos para a AME

O acesso a cuidados de saúde adequados, em Portugal, torna-se complexo e desafiante, nomeadamente quando se trata de um sistema de saúde público, que se propõe universal, isto é, sem barreiras no acesso, responsável pela resposta de cuidados aos cidadãos, assegurando, de igual forma, proteção financeira, face aos custos da doença, e tendencialmente gratuito, no momento do acesso, sendo financiado por contribuições fiscais. No entanto, este cenário torna-se ainda mais complexo e desafiante em contexto de doenças raras, nomeadamente a AME, cuja prevalência, em contexto nacional, se estima de 1 em cada 70 000 habitantes, que poderão ser elementos explicativos do limitado conhecimento na sociedade e da incipiente estrutura de saúde, capaz de atender às elevadas necessidades médicas da sociedade. ⁽³⁴⁾

Porém, após a promulgação dos mecanismos regulamentares e medidas de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos órfãos, destinados ao tratamento da AME, constata-se, de igual forma, em contexto europeu e americano, um número superior de medicamentos aos quais foi concedida a Designação/ Estatuto de Medicamento Órfão, em comparação com o número de medicamentos aos quais foi concedida a AIM, tal como evidenciado no Gráfico 3. ^(105,106)

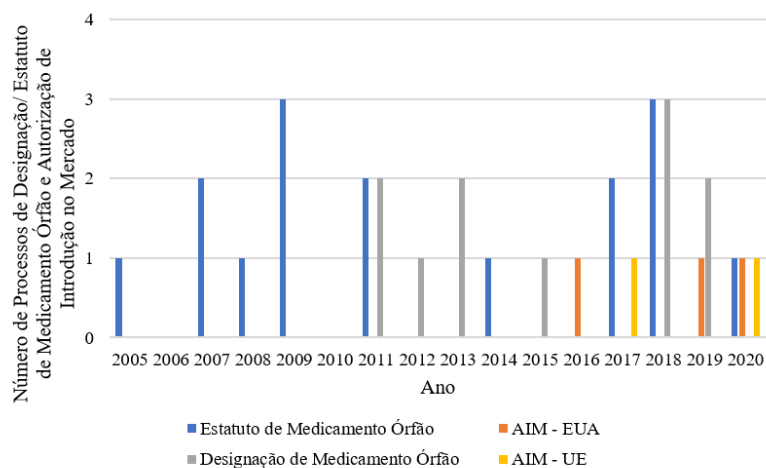


Gráfico 3 – Número total de processos de Designação/ Estatuto de Medicamento Órfão, na UE e EUA, respetivamente e AIM (2005 a setembro de 2020) ^(105,106)

Até setembro de 2020, perfazendo um total de 16 ($\approx 0,29\%$) medicamentos ao qual foi atribuído o Estatuto de Medicamento Órfão, num total de 5544, com indicação para a AME e 3 medicamentos com AIM ($\approx 19\%$), em contexto americano, na Europa, observa-se uma diminuição do número de atribuições de Designação de Medicamento Órfão, apenas 11 medicamentos ($0,64\%$), num total de 1728 e apenas 2 medicamento obtiveram AIM ($\approx 17\%$), sendo uma delas concedida como AIM Condicional. Apesar de nos EUA apresentar maior número de medicamentos com Estatuto de Medicamento Órfão, face ao exposto em contexto europeu, representa, contudo, um rácio similar, em termos percentuais, comparando as realidades europeia e americana, o que poderá predizer um maior número de pedidos nos EUA. ^(105,106)

Todavia, apesar dos incentivos e mecanismos regulamentares disponíveis, e analisando os dois processos, verifica-se que o número de medicamentos designados órfãos é muito superior ao número de medicamentos autorizados para introdução no mercado, tanto na UE, como nos EUA. A razão para esta diferença prende-se com as inúmeras dificuldades encontradas pelos requerentes, não colmatadas com a atribuição de incentivos e compensações aos requerentes, aquando do processo de desenvolvimento de medicamentos para a AME, nomeadamente a dificuldade no recrutamento de um número de doentes suficiente para os ensaios clínicos, capaz de comprovar a robustez dos resultados obtidos e, conseqüentemente, a falta de evidência clínica, de dados de segurança e eficácia do medicamento a longo prazo e a elevada heterogeneidade característica da patologia. ⁽¹⁾

No que respeita ao Spinraza[®], importa destacar o tempo médio decorrido entre a atribuição da Designação/ Estatuto de Medicamento Órfão e a concessão da AIM que correspondeu, no caso da EMA, a 5 anos e 1 mês e, na FDA, a 5 anos e 8 meses. Quanto ao Zolgensma[®], apesar de AIM Condicional, este valor fez um total de 4 anos e 11 meses para a EMA e 4 anos e 8 meses para a FDA. Significa dizer que, estes medicamentos receberam a Designação/ Estatuto de Medicamento Órfão numa fase avançada do processo de desenvolvimento do medicamento, o que poderá ser uma consequência da implementação da regulação de medicamentos órfãos, uma vez que a Designação/ Estatuto poderá ser solicitada e atribuída em qualquer fase do processo de investigação e desenvolvimento do medicamento, sendo que alguns dos incentivos, tais como a Designação PRIME e a assistência protocolar, são especialmente delineados com o objetivo de apoiar o requerente durante todo o processo de desenvolvimento da tecnologia de saúde, acelerando o tempo necessário à aprovação da AIM destes medicamentos. Porém, poderá ocorrer o caso em que a FDA e a EMA solicitem, como atividades de pós-comercialização, dados adicionais de segurança e eficácia. ^(23,24,95-99)

Adicionalmente, dado que os medicamentos órfãos são obrigatoriamente elegíveis para o Procedimento Centralizado, o medicamento será aprovado em todos os EM da UE, simultaneamente, pelo que todos os cidadãos usufruirão da inovação terapêutica ao mesmo tempo, sendo que o acesso ao medicamento apenas estará dependente do tempo decorrido durante o processo de decisão de financiamento, tratando-se este de uma decisão soberana e autónoma de cada EM. ⁽⁶⁵⁾

Desta forma, conclui-se que a aprovação do Spinraza[®] e Zolgensma[®], pela FDA e EMA, representam um grande avanço terapêutico na área da AME. Porém, apesar das ferramentas regulamentares e mecanismos de incentivo ao desenvolvimento de novos fármacos para a AME, verifica-se, ainda, elevadas necessidades médicas não satisfeitas, no que respeita a terapias adicionais, apresentando vias de administração inovadoras e novos mecanismos de ação, que poderão traduzir-se em maior eficácia, segurança, acessibilidade, facilidade de utilização pelo doente e, conseqüentemente maior adesão aos tratamentos inovadores. ⁽¹⁰⁷⁾

Por conseguinte, estudos realizados pelo *FORTUNE Business Insights* entre 2015-2017, prevendo um horizonte temporal entre 2015-2026, antecipam um incremento exponencial do número de doentes com acesso a medicamentos para a AME, nos EUA, e um maior número de terapêuticas disponíveis para os indivíduos doentes, concordante com a recente tendência de crescimento para diversas doenças raras, conforme

demonstrado no Gráfico 4. Em 2017, após a aprovação do Spinraza[®], na UE, os medicamentos emergiram como o maior segmento de tratamento para a AME, com uma participação na receita de 100%. Aprovado em dezembro de 2016, pela FDA, o Spinraza[®] gerou uma receita de 4,6 milhões de dólares nos EUA. Prevê-se que o segmento de medicamentos lidere o mercado da AME até 2024. Contudo, com a aprovação da AIM do Zolgensma[®], em maio de 2019, pela FDA e em maio de 2020, pela EMA, será, certamente, introduzido noutros mercados, pelo que se estima que a participação na receita, a partir de 2020 cresça, exponencialmente, até ultrapassar a quota de mercado pertencente ao Spinraza[®].⁽¹⁰⁸⁾

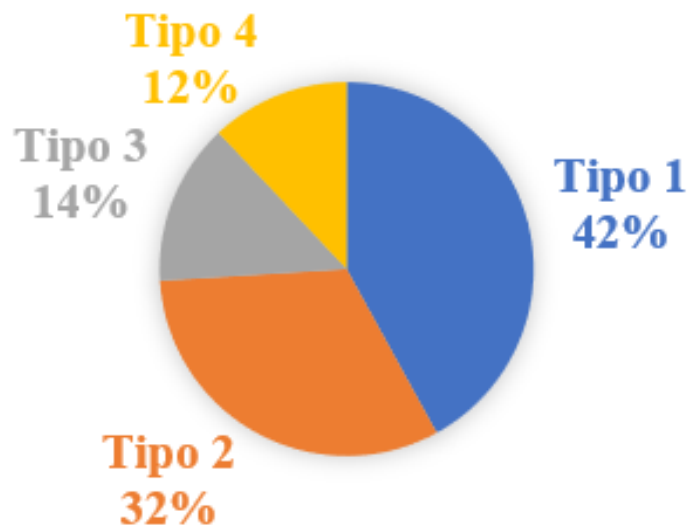


Gráfico 4 - Quota de mercado global, para a AME, segmentada pelos tipos de AME (Adaptado)⁽¹⁵²⁾

Por outro lado, em referência ao acesso a novos medicamentos, fortes críticas são referenciadas, particularmente no que concerne aos incentivos de exclusividade de mercado de dez anos, concedidos para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, possibilitando a gênese de monopólio comercial nomeadamente nesta área terapêutica. Todavia, prevê-se que, após a caducidade da patente do Spinraza[®], em 2023, outras terapêuticas farmacológicas eficazes serão introduzidas no mercado, o que impulsionará as tendências de mercado para a AME e o rápido crescimento económico deste mercado.^(95,108)

Não obstante, apesar de não estarem disponíveis dados específicos para a AME na UE, prevê-se que a curva de crescimento, do número de medicamentos disponíveis e do número de cidadãos que tenham acesso a estas terapêuticas inovadoras e promissoras acompanhe uma curva similar à prevista nos EUA, tal como ocorre para outras doenças

raras. Por outro lado, importa salientar que, dada a crescente prevalência de AME Tipo 1, as atividades de investigação e desenvolvimento em curso e o elevado número de medicamentos em ensaios clínicos são considerados como fatores chave para que medicamentos destinados à AME Tipo 1 representem a maior fatia de quota de mercado, em 2018, tal como representado no Gráfico 4, prevendo-se a manutenção desta tendência de mercado, até 2025. ⁽¹⁰⁹⁾

Numa perspetiva global, para além da importante previsão de crescimento do mercado de medicamentos para a AME, importa, de igual forma, assegurar o acesso célere a medicamentos seguros, eficazes e com valor terapêutico real acrescentado aos indivíduos doentes, economicamente comportáveis para os sistemas de saúde, por forma a garantir a sua sustentabilidade, a qualidade de vida dos indivíduos doentes e maximizar os ganhos em saúde. Para tal, após a Designação de Medicamento Órfão e a concessão da AIM, cada EM é incumbido da responsabilidade de avaliação Farmacoeconómica e Farmacoterapêutica do medicamento, que permite quantificar economicamente a magnitude da vantagem terapêutica decorrente da utilização do medicamento. ^(110–112)

Particularmente na UE, apesar dos mecanismos regulamentares objetivarem um acesso simultâneo a todos os cidadãos comunitários, para determinado medicamento, a introdução da inovação terapêutica no mercado europeu é muito assimétrica, uma vez que, como supramencionado, é determinada por decisões nacionais relativas a comparticipação e preço, dado que nem todos os EM apresentam capacidade técnica para a realização de avaliações tão complexas. Desta forma, como abordado anteriormente, a EUnetHTA coopera com os EM, em matérias de avaliação económica de tecnologias de saúde, de forma a gerar informação transparente e robusta para a ATS. Contudo, e particularizando para a AME, esta doença acarreta uma enorme complexidade e carga financeira sobre os hospitais, verificando-se, contudo, uma reduzida evidência em fases precoces e falta de transparência em relação à formulação dos preços. ^(85,110,112)

Em Portugal, para que um medicamento destinado ao tratamento em meio hospitalar possa ser disponibilizado no mercado, tal como os fármacos nusinersen e o onasemnogene abeparvovec, deverá ser sujeito a avaliação prévia, cuja decisão poderá estender-se num prazo máximo legal de 180 dias. A título elucidativo, a AIM do Spinraza[®] foi aprovada pela EMA a 30 de maio de 2017. O representante legal do medicamento, Biogen, submeteu, em julho de 2017, ao INFARMED, I.P., um pedido de Avaliação Prévia. A Autoridade Reguladora conclui a avaliação Farmacoterapêutica e Farmacoeconómica a 19 de junho de 2018 e em 19 de julho de 2018, respetivamente,

tendo o processo sido finalizado a 20 de dezembro de 2018, o que significaria que o medicamento apenas poderia ser comercializado nos hospitais, após esta data. Porém, tal não se verificou, dado que foi solicitado, durante o decorrer da avaliação prévia, um pedido de autorização para o Programa de Acesso Precoce, tendo o fármaco sido disponibilizado, a título gratuito para o Estado, no SNS, através de um pedido de AUE, tratando um total de 15 doentes, com AME Tipo 1. Todavia, comparando, por exemplo, ao sistema de saúde sueco, carateristicamente *beveridgeano*³ equiparado ao sistema português, o acesso aos doentes foi mais célere, ocorrendo ainda em 2017. ^(86,113)

A empresa farmacêutica estabelece o preço do medicamento órfão, por forma a recuperar os elevados investimentos despendidos durante a fase de investigação e desenvolvimento do medicamento e, ao mesmo tempo, obter margem de lucro, dada a dificuldade de retorno do investimento através do volume de vendas expectáveis. Individualmente, cada EM negocia, com o requerente, com a consequente agravante do atraso nas negociações. Devido à limitação do número de alternativas terapêuticas, os EM apresentam um poder de negociação limitado com os requerentes, o que, em conjunto com a pressão que sentem por parte das associações de doentes, faz com que muitas vezes aceitem o preço proposto pela indústria farmacêutica. A *EURORDIS* considera que a determinação dos preços e comparticipação constitui a barreira mais importante no acesso aos medicamentos órfãos. Para além disso, a excessiva interferência do quadro de decisão orçamental imediato no acesso à inovação, resulta de um insuficiente exercício de antecipação e previsão dos ciclos de inovação, em áreas críticas do sistema de saúde, tal como a AME, cujo exemplo mais paradigmático e extremo foi, como evidenciado, o tempo para decisões económicas no âmbito da introdução do *Spinraza*[®], em Portugal. ^(114,115)

Por fim, importa salientar que aspetos como o reembolso/ comparticipação, os ensaios em crianças e as considerações éticas serão também fatores impactantes para o desenvolvimento de medicamentos para a AME. ⁽¹¹⁴⁾

Em suma, uma vez mais, verifica-se, também no processo de acesso do medicamento no mercado, o impacto positivo, nomeadamente em Portugal, da implementação de medidas regulamentares, como os PAPs, que permitem que o doente aceda ao medicamento de forma atempada e célere.

³ Modelo de sistema de saúde caracterizável pela sua cobertura universal, prestação de cuidados de saúde tendencialmente gratuitos, no momento do acesso, prestação essencialmente pública e financiado por via de impostos.

4.3 Análise do impacto em termos de Saúde Pública

Desde a promulgação da legislação para regulação de medicamentos órfãos na UE e EUA, múltiplos incentivos e benefícios estimularam o crescimento da indústria farmacêutica para o delineamento e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, nomeadamente no que respeita à AME, com o crescente incremento, positivamente significativo, do número de medicamentos direcionados para a prevenção, diagnóstico, reversão, atraso e/ou tratamento da doença, permitindo revolucionar o presente paradigma terapêutico, com a conseqüente beneficiação da saúde pública, permitindo, por um lado, aumentar a oferta de intervenções terapêuticas, de reabilitação e de diagnóstico e, por outro lado, melhorar a efetividade do tratamento para a doença, aumentando a EMV, que varia de acordo com o tipo de AME em causa, e o aumento da qualidade de vida dos indivíduos doentes e o estado de saúde, através de ferramentas regulamentares que permitem o acesso mais rápido aos cuidados baseados em evidências clínicas preliminares. Importa salientar que, por saúde pública, englobam-se, nesta análise, os indivíduos doentes, famílias, cuidadores e profissionais de saúde, uma vez que o impacto devastador da doença, não será somente sentido na criança ou adulto doente. ^(116,117)

Em termos de qualidade de vida e bem-estar dos indivíduos doentes, a AME, sendo uma doença rara neuromuscular degenerativa e progressiva, assume enormes repercussões negativas, tanto na qualidade de vida dos indivíduos doentes, como dos seus cuidadores e familiares que convivem com a doença. Estas dificuldades abrangem um largo espectro de complexidade, desde as restrições e incapacidade de mobilidade, capacidade ventilatória e motora do indivíduo doente, compreendendo aspetos de ordem psicológica, estigma social, emocional, que se encontram intimamente relacionados com a situação financeira e orçamental daqueles que convivem diariamente com a AME. Desta forma, a transposição de barreiras impostas no que respeita à acessibilidade a necessidades médicas e farmacológicas, é factível mediante o recurso de mecanismos regulamentares, a fim de potenciar a celeridade no processo de acesso do medicamento no mercado, o que acarretará enormes impactos e benefícios sociais, físicos, financeiros, psicológicos e emocionais. ⁽¹¹⁸⁾

Como constatado anteriormente, estudos indicam que um diagnóstico precoce de AME, aumentará exponencialmente a probabilidade de sucesso de uma determinada terapêutica farmacológica. Deste modo, também os mecanismos de incentivo regulamentares permitem que indivíduos suspeitos de AME, acedam a um diagnóstico

precoce, através, por exemplo, da definição e identificação de biomarcadores preditivos da doença, evidências clínicas preliminares, de segurança e eficácia e a definição de critérios de diagnóstico precoce que, posteriormente, suportarão a AIM da terapêutica. ⁽³⁾

No que respeita ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras, especificamente com indicação terapêutica para a AME, verifica-se, por parte da indústria farmacêutica, evolução paradigmática no que respeita à administração de medicamentos, no sentido de facilitar a administração. Factualmente, a administração do Spinraza[®] será realizada logo após o diagnóstico da AME, por via intratecal, através de punção lombar, sendo administrado até ser observado benefício nos indivíduos doentes, enquanto que o Zolgensma[®] será administrado por via intravenosa, em dose única. No que concerne à administração do Branaplam e o Evrysdi[™], os medicamentos serão administrados por via oral, semanal e diariamente, respetivamente. Por conseguinte, este facto promove a redução das admissões hospitalares e a diminuição dos encargos associados ao tratamento destes doentes, que requerem cuidados a longo prazo, o que concludentemente, impactará, não só em termos de saúde pública, mas, também, em termos económicos, para o SNS. ^(5,16,27,116,119)

Em síntese, a promulgação de legislação reguladora de medicamentos órfãos promove profícuos impactos, ao nível da saúde pública, designadamente através do crescente número de alternativas terapêuticas inovadoras disponíveis no mercado e maior celeridade para sua acessibilidade.

4.4 Impacto global por parte da Indústria Farmacêutica

Dados obtidos de um estudo de avaliação económica, evidenciam que o regulamento dos medicamentos órfãos contribuiu, em larga escala, para o crescimento económico e a criação de emprego, através dos incentivos e da criação de PME's e departamentos inteiramente focados e dedicados à investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos. A regulamentação, especialmente na UE, é particularmente importante para as *Start-ups*, uma vez que, em muitos casos, estas empresas apresentam parca experiência, no contexto do mercado farmacêutico, sendo, por isso, mais suscetíveis de cometer erros que poderão ser corrigidos por meio do apoio prestado por entidades externas, como o caso da EMA, através de equipas multidisciplinares, concedendo suporte científico, técnico e regulamentar. ⁽¹²⁰⁾

Em termos económicos, um estudo desenvolvido pelo *Fortune Business Insights* indica que a despesa relacionada com os processos de investigação e desenvolvimento,

na área das doenças raras, onde se inclui a AME, evidenciaram um crescimento sustentado em comparação ao investimento global, desenvolvido noutras áreas. O mesmo estudo indica que o tamanho do mercado global do tratamento da AME, nos EUA, foi avaliado em 2017 em 883,7 milhões de dólares, em 2019 de 899,9 milhões de dólares, estimando-se um aumento no crescimento do mercado global com uma Taxa de Crescimento Anual de 7,0%, durante o período previsto entre 2020 a 2025, prevendo-se atingir um resultado de 1179,6 milhões de dólares, em 2025, o que se deverá, principalmente, à queda de preços dos medicamentos no mercado e à projeção de lançamento de medicamentos inovadores no mercado. ⁽¹⁰⁸⁾

Em conclusão, a promulgação de legislação reguladora de medicamentos órfãos promoveu uma melhoria na competitividade da indústria farmacêutica e, paralelamente, a criação de emprego e o crescimento económico da indústria farmacêutica. ^(108,120)

4.5 Análise do impacto em termos orçamentais do Serviço Nacional de Saúde

Em contexto nacional, após a implementação da legislação de medicamentos órfãos, o crescente aumento de medicamentos órfãos no mercado, reflete-se, de igual modo, no aumento da despesa com medicamentos órfãos e os gastos em saúde, principalmente, em meio hospitalar. De acordo com o previsto no Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SINATS), para que o INFARMED, I.P. consiga quantificar, monitorizar e supervisionar os ganhos em saúde obtidos com a AME, foi criada uma plataforma PAME – Portal da Atrofia Muscular Espinhal. ^(86,121)

Em termos de despesas com medicamentos órfãos, desde janeiro de 2019 a novembro de 2019, a despesa correspondeu a 155 milhões de euros, que, em termos percentuais, corresponde a um acréscimo, face ao ano anterior, de 26,3% e cerca de 32,3 milhões de euros, perfazendo 12,8% do total da despesa no SNS, com medicamentos destinados à utilização em meio hospitalar. Tal como evidenciado no Gráfico 5, a área da oncologia representa a maior fatia, em termos de despesa com medicamentos órfãos, em ambiente hospitalar, encontrando-se o nusinersen, incorporado na fatia correspondente a “Outras Patologias”. ⁽¹²²⁾

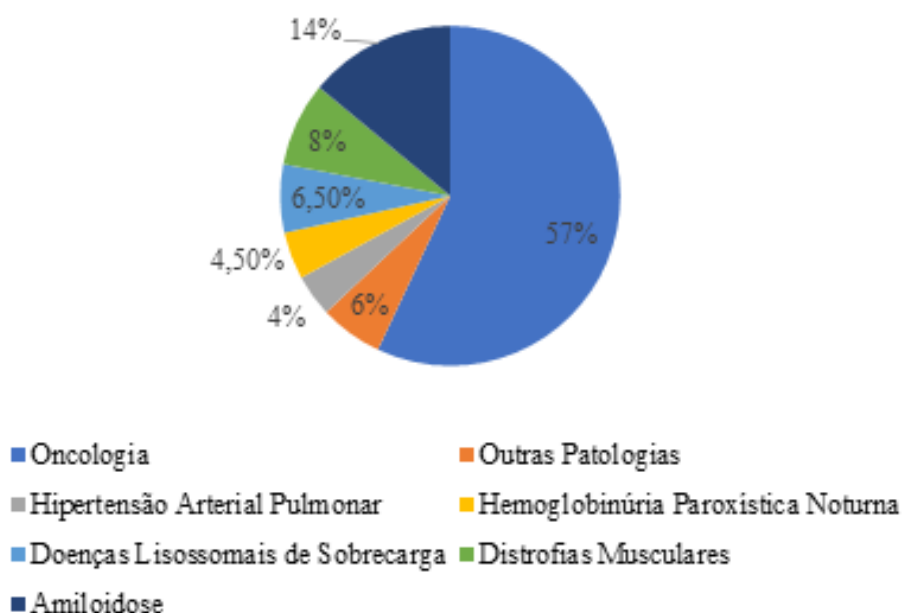


Gráfico 5 – Peso dos medicamentos órfãos na despesa total com medicamentos
(Adaptado) ⁽¹²²⁾

Conforme anteriormente discutido, para a administração do Spinraza[®], são necessárias repetidas injeções intratecais, representando custos altamente significativos, comparando, para o caso europeu, com os cuidados de suporte, o que, por si só, potenciará a criação de uma barreira ao acesso do medicamento, em diferentes EM. ⁽⁸⁾

Segundo dados divulgados pelo INFARMED, I.P., a aprovação do Spinraza[®], em Portugal, traduzir-se-á em encargos superiores a 30 milhões de euros para SNS, até dezembro de 2020. ⁽¹¹³⁾

Relatórios disponibilizados pelo INFARMED, I.P., datados de dezembro de 2019, o nusinersen apresentou um encargo para o SNS, entre janeiro de 2019 e dezembro de 2019, de cerca de 9.745.353€, encontrando-se entre as substâncias ativas com maior contribuição no aumento da despesa em saúde. Em termos percentuais, a sua contribuição representa um peso de 0,8 pontos percentuais e um acréscimo de 29,5%, face ao período homólogo, tal como evidenciado na Tabela 3. ⁽¹²³⁾

Tabela 3 - Monitorização do Consumo do nusinersen, nos hospitais do SNS (janeiro a dezembro de 2019) ⁽¹²³⁾

Substância Ativa	Autorização de Financiamento	Encargos SNS (€) Jan – Dez 2019	Peso (%)	Varição Homóloga (€)	Varição Homóloga (%)	Peso na Variação (%)
Nusinersen	12/2018	9 745 353	0,8	+ 8 651 516	+ 790,9	+29,5

Perante estes resultados relativos ao impacto orçamental do Spinraza[®], no total da despesa com medicamentos hospitalares em Portugal, parece oportuno compará-lo com os resultados obtidos para outros países. Para estes países, o resultado do impacto orçamental é em relação à despesa total, e não em relação à despesa total hospitalar, tendo em consideração que o preço do medicamento varia em diferentes EM, tal como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 – Peso do nusinersen na despesa total com medicamentos em diversos países da Europa

País	Despesa total com nusinersen (€)	Peso do nusinersen na despesa total com medicamentos	Ano	Fonte
Croácia	10.763.192,56	1,2%	2018	HALMED - Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia ⁽¹²⁴⁾
Suécia	1.997.194,33 €	0,026% ⁴	2017	Lakemedelsverket – Swedish Medical Products Agency ⁽¹²⁵⁾
Holanda	19.248.932 € ⁵	0,83% ⁶	2019	GIP Database - Health Care Insurance Board ⁽¹²⁶⁾

Apesar da escassez de dados relativos ao impacto económico nos diversos países europeus, a Croácia apresenta maior despesa total com o fármaco, seguindo-se a Holanda, cujo valor apresentado para o peso do nusinersen, diz respeito ao peso na despesa com medicamentos hospitalares caros, sendo expectável que este valor represente um maior peso do que os apresentados nos restantes países.

Dessarte, importa ressaltar que, como a AIM do Zolgensma[®] foi concedida recentemente, o preço do medicamento não foi, até ao presente, negociado entre as diversas Autoridades Competentes e Titular de AIM.

⁴ O Spinraza[®] foi aprovado pela EMA em maio de 2017, pelo que este valor é representativo apenas de maio de 2017 a dezembro de 2017. Todavia, a despesa total de saúde foi considerada desde janeiro a dezembro de 2017.

⁵ Valor correspondente ao reembolso total de nusinersen, na Holanda.

⁶ Peso do Spinraza[®] na despesa com o reembolso total de medicamentos hospitalares.

Em suma, a promulgação da legislação de medicamentos órfãos e consequente incremento do número de medicamentos órfãos disponíveis no mercado fomentam o aumento da despesa com medicamentos órfãos e os gastos em saúde, para o SNS, principalmente em meio hospitalar.

5. Avaliação da Relação Benefício-Risco entre os medicamentos Spinraza® e Zolgensma®

Sustentada por evidências majoritariamente recolhidas de ensaios clínicos, a avaliação da relação benefício-risco permite, por um lado, investigar a eficácia, efetividade e segurança de um medicamento, associada à sua racional utilização e, por outro lado, suportar a concessão de uma AIM, por Autoridades Reguladoras Competentes. Comparando com os cuidados de suporte, diversos ensaios clínicos envolvendo o Spinraza® e o Zolgensma®, individualmente, foram realizados para os diferentes tipos de AME, não tendo sido ainda realizados ensaios no Tipo 0 e 4, conforme ilustrado na Figura 10.⁽¹⁰⁾

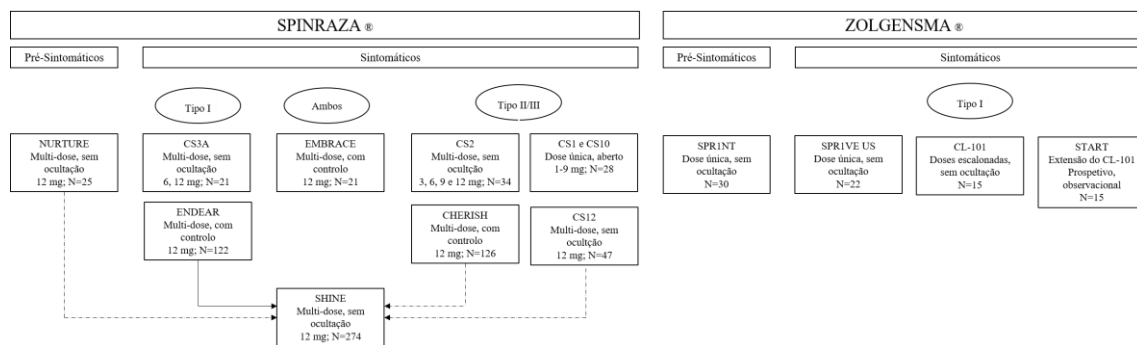


Figura 10 – Ensaios Clínicos para o Spinraza® e Zolgensma® (Adaptado)⁽¹⁰⁾

Diversos ensaios clínicos realizados demonstraram significativas melhorias nos participantes aos quais são administrados os fármacos, nomeadamente no que respeita à função motora dos indivíduos. Porém, até ao momento presente, não foram realizados quaisquer ensaios clínicos *head-to-head* que permitam avaliar comparativa e diretamente a eficácia e segurança dos fármacos. Assim, por forma a analisar a relação benefício-risco dos dois medicamentos, serão, primeiramente, apresentados cada um dos ensaios clínicos, separados pelos diferentes tipos de AME, que suportaram a AIM na UE e, posteriormente, realizada uma comparação indireta dos ensaios clínicos integrando indivíduos pré-sintomáticos e com manifestações precoces, em termos de dados e resultados de eficácia, efetividade e segurança recolhidos dos ensaios, a fim de inferir e concluir sobre o potencial de segurança e eficácia dos medicamentos.⁽¹⁰⁾

5.1 Ensaios Clínicos com Spinraza® em doentes sintomáticos com manifestações precoces

5.1.1 Ensaio Clínico CS3A

Estudo multicêntrico de fase II, sem ocultação e com escalonamento de doses (6 e 12 mg), este ensaio permitiu avaliar a segurança, eficácia, tolerabilidade e farmacocinética, através da administração intratecal do fármaco nusinersen, em doentes com AME Tipo 1 de ambos os géneros, com idades compreendidas entre as três semanas e os sete meses de vida, que apresentassem uma deleção ou mutação homozigótica do gene SMN1, com início da sintomatologia entre as três semanas e os seis meses. ^(10,127,128)

Isento de randomização, 21 participantes foram alocados em dois grupos: no primeiro grupo, constituído por quatro indivíduos doentes, foi administrada uma dose equivalente a 6 mg de fármaco, nos dias 1, 15 e 85 e 12 mg nos dias 253 e a cada 4 meses; no segundo grupo, apenas foi relatada a administração de 12 mg de fármaco a 16 participantes, nos dias 1, 15, 85, 253 e a cada 4 meses. No dia 85, foi determinado o número de cópias do gene SMN2. ^(10,127,128)

A segurança do fármaco foi analisada através do registo de eventos adversos, exame neurológico, físico, testes laboratoriais e análise de sinais vitais. A análise da eficácia clínica compreendeu o acompanhamento das capacidades motoras através do *Hammersmith Infant Neurological Exam—Part 2 (HINE-2)*⁷ e *Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND)*⁸, avaliando, respetivamente, as etapas gerais do desenvolvimento motor nas crianças e a função motora em crianças com AME. De forma a equiparar o ensaio com a história natural da doença, foram avaliados parâmetros como a sobrevivência, uso diário de ventilação, com o intuito de avaliar o marcador secundário “idade até morte ou até ventilação permanente” e colocação de traqueostomia. ^(10,127,128)

Dezoito meses após a alocação do último participante, foi realizada uma análise interina, em que o grupo de 6-12 mg de fármaco foi seguido entre os 9 e 32 meses, recebendo entre 4 a 9 doses do fármaco e o grupo de 12 mg, recebeu entre 2 a 8 doses,

⁷ A ferramenta HINE-2 compreende a avaliação da função neurológica, desenvolvimento de funções motoras e comportamentais. Contempla 26 parâmetros, pontuados de 0 a 4, sendo que alguns parâmetros poderão ter um máximo diferente de pontuação.

⁸ A análise do teste inclui a avaliação de 16 parâmetros, que permitem avaliar a capacidade motora de indivíduos com AME. Cada parâmetro é classificado de 0 a 4, variando de sem resposta a uma resposta completa, respetivamente. A pontuação total do teste varia entre 0-64 pontos, sendo que, indivíduos com AME Tipo 1, com duas cópias de SMN2, raramente apresentam uma pontuação superior a 40 pontos.

tendo sido seguido entre os 2 e 27 meses. Aquando da realização desta análise, ainda não tinha sido atingida a idade média de morte ou ventilação permanente, dado que a maioria dos indivíduos doentes continuava a viver sem necessidade de ventilação permanente. (10,127,128)

Adicionalmente, foram observadas 570 reações adversas, sendo que 63% (359) foram classificadas em termos de gravidade, como leves e 27% (153) como moderadas. Todavia, foram contabilizados 77 eventos adversos graves, em 16 doentes, associado a complicações naturais da doença, não relacionadas com a administração do fármaco. (10,127,128)

Na última visita de acompanhamento, foram identificadas melhorias estatisticamente significativas de HINE-2, em todos os participantes do grupo de 12 mg e num dos 4 participantes do grupo de 6-12 mg. Quanto à avaliação do CHOP-INTEND, 14 de 18 doentes revelaram uma melhoria significativa média de 11,5 pontos, desde o início do estudo. No grupo de 12 mg, 12 dos 14 indivíduos apresentaram melhorias significativas, com um incremento médio de 15,2 pontos, face à pontuação apresentada no início do ensaio, contrastando com a história natural da doença que prevê, em média, um decréscimo anual de 1,27 pontos. No final do estudo, 7 de 13 participantes do grupo de 12 mg, apresentaram uma pontuação superior a 40 pontos. No que respeita à análise das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas realizadas no ensaio, conclui-se que o fármaco exerce o seu mecanismo de ação eficazmente, distribuindo-se pelo cérebro, medula espinhal e neurónios motores em concentração suficiente e com aumento da quantidade de mRNA SMN2, de tamanho completo. (10,127,128)

Após análise dos dados obtidos, é possível inferir que a administração do nusinersen resulta numa melhoria significativa na avaliação motora, com ganhos de função e progressos promissores, não expectável em indivíduos doentes com AME Tipo 1. (10,127,128)

5.1.2 Ensaio Clínico ENDEAR

Estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplamente ocoulto e com um grupo controlo, por simulação, através de picada de agulha na região lombar no local da injeção intratecal. Este ensaio colimou a avaliação da segurança e eficácia clínica do nusinersen, em crianças com AME, com idade igual ou inferior a sete meses, no início do estudo, com duas cópias de SMN2 e início de sintomatologia até aos seis meses. Os marcadores primários foram definidos com o intuito de analisar a concretização de etapas do

desenvolvimento motor, através da escala de HINE-2 e a sobrevida livre de ventilação permanente. Os marcadores secundários incluíam, entre outros parâmetros, a evolução do teste CHOP-INTEND, análise de subgrupos de acordo com a duração de doença no início do estudo e a sobrevida global. ^(10,129)

122 indivíduos com AME Tipo 1 foram randomizados em dois grupos, numa proporção de 2:1, entre o fármaco e o controlo. No grupo ao qual foi administrado o fármaco, os indivíduos foram submetidos a uma dose de carga equivalente a 12 mg de fármaco nos dias 1, 15, 29 e 64 e doses de manutenção nos dias 183 e 302. Os indivíduos do grupo controlo foram sujeitos ao procedimento de simulação nos mesmos dias. Posteriormente, foi realizada uma análise interina com 78 doentes incluídos no estudo à, pelo menos, 6 meses, inferindo a superioridade clínica do fármaco, em detrimento do grupo controlo, no que respeita aos marcadores primários e secundários. Quanto à análise da segurança, a proporção de eventos adversos foi semelhante, em termos quantitativos e qualitativos, entre os grupos. No que respeita à análise de subgrupos, os dados recolhidos indicavam que as crianças que tinham menor duração de sintomatologia, no início do estudo, apresentavam maior probabilidade de sobrevivência sem acontecimentos, o que sugere que o diagnóstico e início precoce da doença e medicação estão diretamente relacionados a melhores resultados clínicos. ^(10,129)

Desta forma, este estudo permitiu corroborar dados de segurança e eficácia anteriormente obtidos de outros estudos, embora os autores concluam que, face aos resultados obtidos e os eventos observados, o fármaco não é a cura para doentes sintomáticos. Todavia, por questões éticas e após a inferência positiva resultante da análise interina, este ensaio clínico foi precocemente interrompido, a fim de incluir os indivíduos doentes elegíveis para um estudo de extensão aberto, o ensaio CS11-SHINE. ^(10,129)

5.1.3 Ensaio Clínico CS11-SHINE

Estudo de extensão de fase III, com término previsto em 2023, sem ocultação, destinado a incluir doentes que anteriormente participaram em ensaios clínicos com o nusinersen, como o ENDEAR. O objetivo do estudo será avaliar a segurança, eficácia clínica e tolerabilidade do fármaco a longo prazo. Dado tratar-se de um estudo recente, poucos dados estão disponíveis. Porém, a tendência da conclusão será a confirmação dos resultados obtidos em estudos anteriores. ^(10,130)

5.1.4 Ensaio Clínico EMBRACE

Constituído por duas partes, o EMBRACE consistiu num estudo de fase II, duplamente oculto, randomizado, controlado por simulação, compreendendo indivíduos doentes que atendiam a um de três critérios: início dos sintomas clínicos antes dos seis meses de idade e três cópias do SMN2; início dos sintomas clínicos antes dos seis meses de idade, com mais de sete meses e duas cópias do SMN2 ou aparecimento de sintomas clínicos após os seis meses de idade, com idade igual ou inferior a dezoito meses e duas ou três cópias de SMN2. Significa dizer, que os indivíduos participantes neste estudo não reuniam os critérios de inclusão para participar nos ensaios ENDEAR e CHERISH, que será posteriormente analisado. ^(10,131)

Os objetivos da primeira parte colimaram a avaliação da segurança, farmacocinética e tolerabilidade do fármaco. Na segunda parte, o objetivo recaiu na análise da segurança, eficácia e tolerabilidade do fármaco a longo prazo, em participantes que terminaram a primeira parte do ensaio. Os doentes foram distribuídos numa proporção de 2:1 em dois grupos. O regime de dosagens e o recrutamento foi semelhante ao CHERISH e ENDEAR. Porém, a primeira parte foi precocemente concluída após a análise interina do ENDEAR ter demonstrado um benefício estatisticamente significativo na resposta do HINE-2, demonstrando superioridade clínica do fármaco relativamente ao tratamento controlo. Apesar de incompleto, o estudo demonstrou que 79% dos indivíduos doentes aos quais foi administrado o fármaco, apresentou uma resposta motora favorável, na escala de HINE-2, face aos 29% verificados no grupo controlo. Posteriormente, na segunda parte, todos os participantes receberam o fármaco. No final do ensaio, o perfil de segurança do fármaco foi considerado favorável. ^(10,131)

5.2 Ensaios Clínicos com Zolgensma® em doentes sintomáticos com manifestações precoces

5.2.1 Ensaios Clínicos CL-101 e START

Estudo de fase I, com duas coortes do fármaco, aberto e sem randomização, este ensaio integrou 15 indivíduos doentes sintomáticos, com dupla deleção do exão 7 no gene SMN1 e duas cópias de SMN2, com elevada probabilidade de desenvolver AME Tipo 1. Antes do início do ensaio, foi verificado aos indivíduos a presença de anticorpos anti-AAV9, que interfeririam com a administração do fármaco, se superior a 1:50, tendo sido excluído um indivíduo. Após a triagem inicial, na primeira coorte, 3 indivíduos receberam

uma dose única intravenosa de $6,7 \times 10^{13}$ genomas vetoriais (vg) por quilograma (kg); na segunda coorte, constituída por 12 indivíduos, foi administrada uma dose única intravenosa de $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg. Porém, devido à elevada concentração sérica de aminotransferase, foi necessária uma alteração no protocolo, por forma a administrar prednisolona, 1 mg/kg, iniciando 24 horas antes da administração durante 30 dias após a administração da terapia génica. O objetivo primário do ensaio compreendeu a análise da toxicidade de grau III ou superior relacionada com a administração do medicamento, durante um período temporal de 24 meses. Os objetivos secundários assentaram na análise do tempo até à morte ou o suporte ventilatório permanente. Os progressos na função motora, a capacidade de permanecer sentado sem assistência durante, pelo menos, 30 segundos e a variação da pontuação obtida no teste CHOP-INTEND foram, de igual forma, tidos em consideração como resultados exploratórios. A utilização de suporte ventilatório e nutricional foi também analisado ao longo do tempo. ^(10,132)

Importa salientar que, neste ensaio, não foi permitido o tratamento concomitante com Spinraza[®] durante os 24 meses de acompanhamento. ⁽¹⁰⁾

Os indivíduos doentes que completaram o ensaio, foram elegíveis para um estudo de acompanhamento de longo prazo, designado START, durante o qual 5 doentes receberam tratamento com Spinraza[®], sendo que dois doentes descontinuaram o tratamento. Os resultados preliminares obtidos do ensaio START demonstraram que uma única infusão do fármaco conduziu a rápidas melhorias na função motora dos indivíduos doentes, atingindo -se a capacidade de sentar e caminhar sem auxílio, sendo, em muitos casos, notórias ao fim do primeiro mês após a sua administração. ⁽¹³³⁾

5.2.2 STRIVE-US

O ensaio clínico STRIVE-US integra-se num programa clínico multicêntrico de fase III, aberto, de dose e braço único. O objetivo principal deste estudo incluiu a avaliação da eficácia e segurança de uma única infusão intravenosa de fármaco em doentes sintomáticos com AME Tipo 1, com menos de seis meses de idade no início do estudo, com uma ou duas cópias do gene SMN2 e que possuíssem deleção ou mutação génica SMN1. Este ensaio integrou 22 participantes dos quais 20 (91%) atingiram o marcador de eficácia co-primária de sobrevida livre de eventos aos 14 meses e 13 (59%) sessão funcional independente durante, pelo menos, 30 segundos aos 18 meses de idade. Durante o estudo, 15 participantes não necessitaram de suporte ventilatório não invasivo e aos 18

meses, 18 (81,8%) dos 22 participantes não necessitavam de suporte ventilatório. Neste estudo, foi registada uma morte, não relacionada com a administração do fármaco e todos os doentes registaram, pelo menos, uma reação adversa ao medicamento, sendo as mais comuns a pirexia, infeção do trato respiratório superior, constipação e escoliose. ^(10,134,135)

Após análise dos resultados obtidos, concluiu-se que uma única infusão de Zolgensma[®] conduz a rápidas melhorias na função motora dos indivíduos doentes e uma impressionante taxa de sobrevivência. ^(10,134,135)

5.3 Comparação dos benefícios clínicos em doentes sintomáticos com manifestações precoces

Por forma a comparar a eficácia e segurança entre os fármacos, serão somente avaliados os seguintes marcadores: sobrevivência, sobrevivência livre de eventos, suporte ventilatório permanente e função motora, utilizando o CHOP-INTEND e HINE-2. Desta forma, serão comparados os ensaios clínicos CS3A, ENDEAR, CL-101/START e STRIVE-US. ⁽¹⁰⁾

As características dos participantes dos ensaios, no início do estudo, encontram-se resumidas na Tabela 5. Os dados são apresentados em termos da média ou desvio padrão.

Tabela 5 – Características iniciais dos participantes dos ensaios clínicos ENDEAR, CS3A, CL-101 e STRIVE-US (Adaptado) ⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾

Caraterísticas Chave	ENDEAR		CS3A		CL-101		STRIVE- US*
	nusinersen	Controlo	6-12 mg	12 mg	Coorte 1	Coorte 2	
Nº. de Participantes	80	41	4	16	3	12	22
Idade de Início (meses)	1.8 (0.5 – 4.2)	2.2 (0.2-4.6)	4.8 (2.2- 6.8)	4.6 (1.2- 6.9)	1.7 (1.0-3.0)	1.4 (0-3.0)	3.7 (0.5-5.9)
Idade de diagnóstico (semanas)	12.6 (0-29)	17.5 (2- 30)	74 (42- 105)	80 (0- 154)	4.7 (0.6- 12.1)	8.6 (0-19.4)	2.1 (0.5-4.0)
Duração da doença (semanas)	13.2 (0-25.9)	13.9 (0- 23.1)	13.9 (5.8- 21.6)	11 (2.1- 18.6)	S/D	S/D	S/D
Idade de início do tratamento (meses)	5.4 (1.7-8.0)	6.0 (1.0-8.6)	5.3 (1.2-7.4)		6.3 (5.9-7.2)	3.4 (0.9-7.9)	0,5-5,9
Suporte ventilatório, n.º (%)	21 (26)	6 (15)	S/D	2 (13%)	3 (100)	2 (17)	0 (0)
Suporte nutricional, n.º (%)	7 (9)	5 (12)	S/D	S/D	3 (100)	5 (42)	0 (0)
Média da pontuação HINE- 2	1.29 ±1.07	1.54 ± 1.29	2 (1-3)	2 (1- 12)	S/D	S/D	S/D
Média da pontuação CHOP-INTEND	26.63±8.13	28.43 ± 7.56	27 (22-34)	30 (17- 64)	16 (6-27)	28 (12-50)	32 (17-52)

* Ensaio a decorrer com dados preliminares.

S/D – sem dados

No que respeita à sobrevivência, esta foi definida de diferentes formas nos ensaios clínicos. No ENDEAR, foi definida como tempo para a morte ou ventilação permanente. Para o ensaio CS3A, a sobrevida livre de eventos foi determinada pela proporção de doentes que estavam vivos e não necessitou de suporte ventilatório permanente. No estudo CL-101, o marcador primário de eficácia consistiu no tempo desde o nascimento até à necessidade de ventilação permanente ou morte. ^(10,136)

Em termos quantitativos, o risco de morte associado ao Spinraza[®], no ensaio ENDEAR é menor 63%, em relação ao controlo simulado, sendo que a mortalidade foi de 16%, em contraposição a 39%, observada no grupo controlo. Numa análise realizada de subgrupos, em indivíduos doentes que iniciaram o tratamento até 12 semanas após início da doença, o fármaco demonstrou um benefício estatisticamente significativo em termos de sobrevivência face ao controlo simulado, não tendo sido verificado benefício em indivíduos doentes que iniciaram o tratamento após 12 semanas do início dos sintomas. ⁽¹⁰⁾

No grupo de 12 mg do estudo CS3A, foram registados três eventos mortais (19%): um por progressão da doença e dois por infeção pulmonária. ⁽¹⁰⁾

No estudo CL-101, 12 (100%) dos doentes aos quais foi administrado uma dose terapêutica de fármaco $2,2 \times 10^{14}$ vg/kg permaneceram vivos sem necessidade de ventilação permanente até aos 13,6 meses de idade. Após 24 meses de administração do fármaco, 100% dos indivíduos viviam sem suporte ventilatório, contrapondo 8% verificados no controlo histórico natural da doença, comparativamente com 61% dos participantes tratados com nusinersen e 32% no grupo controlo do ENDEAR, durante um período observacional de, aproximadamente, 13 meses. De igual forma, todos os 12 participantes incluídos no START encontravam-se vivos, sendo a média de idade após o tratamento de 39 meses. ^(10,139)

Na Figura 11, são apresentados os dados comparativos entre o tempo até à morte ou ventilação permanente obtidos de ensaios clínicos envolvendo o nusinersen e onasemnogene abeparvovec. ⁽¹³⁹⁾

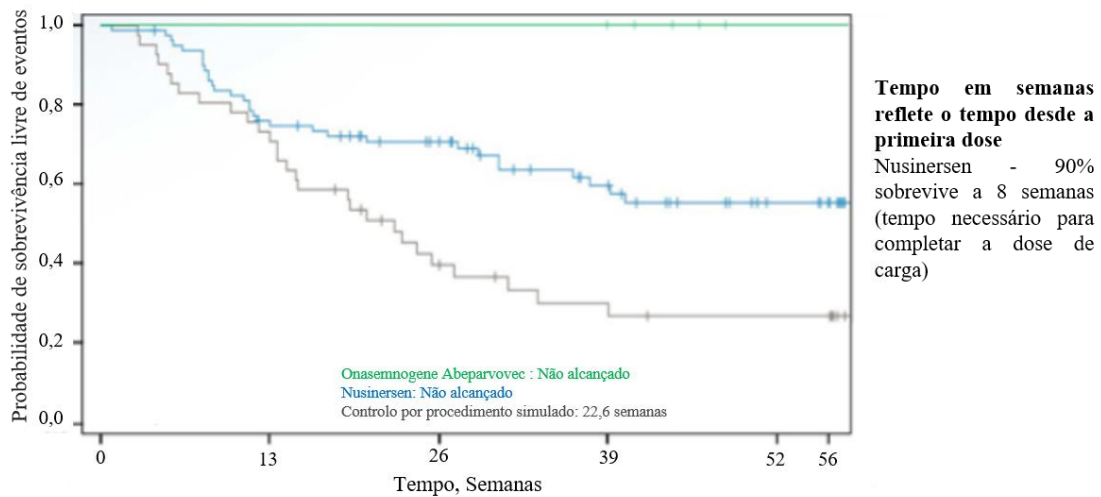


Figura 11 – Curva de Kaplan-Meier comparando o tempo até à morte ou ventilação permanente para o nusinersen e onasemogene abeparvovec (139)

Relativamente à necessidade de suporte ventilatório, no ENDEAR não foi registada uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo teste e o grupo controlo, 22,5% e 32%, respetivamente. Contudo, desde o início do ensaio, no grupo teste, foi verificada uma diminuição no número de indivíduos com necessidade de suporte ventilatório, tal como demonstrado na Tabela 6. (10)

Tabela 6 – Características dos participantes dos ensaios clínicos ENDEAR, CS3A, CL-101 e STRIVE-US (Adaptado) (10,136)

Caraterísticas	ENDEAR		CS3A		CL-101		STRIVE-US
	nusinersen	Controlo	6-12 mg	12 mg	Coorte 1	Coorte 2	
<i>Follow - up</i>	Análise Final		Análise Interina (18 meses)		Análise Interina*		Análise Final
Nº. de Participantes	73	37	3	11	3	12	22
Suporte Ventilatório (T=0) (%)	21 (26)	6 (15)	S/D	2 (13%)	3 (100)	2 (17)	0 (0)
Suporte Ventilatório (pós tratamento) (%)	18 (22.5%)	13 (32)	S/D	0 (0)	S/D	5 (42)	7 (31.9)

S/D – sem dados

* 10 dos 15 participantes tinham 24 meses de acompanhamento.

No ENDEAR, numa análise de subgrupos em indivíduos doentes que iniciaram o tratamento até 12 semanas após a manifestação de doença, o fármaco demonstrou um benefício estatisticamente significativo em termos de sobrevivência sem necessidade de suporte ventilatório face ao controlo simulado, não tendo sido verificado benefício em indivíduos doentes que iniciaram o tratamento após 12 semanas do início dos sintomas, o que sugere que o fármaco pode conferir um forte benefício à sobrevida livre de eventos, em indivíduos que iniciam o tratamento em fases precoces da doença. ^(10,136)

No ensaio CS3A, os indivíduos alocados ao grupo teste não necessitaram de ventilação permanente durante o estudo. ⁽¹²⁷⁾

Importa salientar que na coorte 1 do estudo CL-101, um doente necessitou de suporte ventilatório, mas a necessidade foi inferior a 15 horas por dia, tempo inferior ao definido como marcador de eficácia, pelo que não foi considerado como tendo necessidade de suporte ventilatório. Contudo, 42% dos participantes necessitaram de suporte ventilatório. ⁽¹²⁷⁾

No estudo STRIVE-US, 15 de 22 doentes (68.1%) não necessitaram de suporte ventilatório durante o estudo. ^(127,136)

No que diz respeito à sobrevivência livre de eventos, no ENDEAR, o nusinersen demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa de 47% no risco de morte ou ventilação permanente, sendo que 49 dos 80 participantes (61%) e 13 dos 41 participantes (32%), no grupo teste e grupo controlo, respetivamente, sobreviveram sem qualquer evento observado. Quanto ao tempo médio até à morte/ ventilação permanente, no grupo controlo, este valor foi de 22,6 semanas, enquanto que no grupo teste, estes resultados não foram alcançados. Todavia, resultados obtidos do ensaio SHINE, revelaram que este valor, no grupo teste, foi de 73 semanas. ⁽¹²⁹⁾

No ensaio CS3A, foram registados sete eventos mortais ou necessidade de ventilação permanente. Um dos eventos fatais ocorreu antes do dia 85, pelo que apenas foi calculada o número de cópias de SMN2 a 19 participantes, sendo que 17 tinham duas cópias e 2 participantes, alocados ao grupo de 12 mg, 3 cópias. Contudo, como a maioria dos participantes permanecia viva e sem necessidade de ventilação permanente, a idade média de sobrevivência livre de eventos não foi atingida. Já no ensaio CL-101, durante os 24 meses de acompanhamento, todos os doentes sobreviveram sem qualquer evento de suporte ventilatório permanente. No ensaio STRIVE-US, aos 13,6 meses de idade, 20 participantes (90.9%) estavam vivos e sem necessidade de ventilação. ^(129,136)

Quanto à função motora, importa salientar que os diferentes ensaios clínicos consideraram diferentes ferramentas para a avaliação do desenvolvimento motor ao longo do tempo, HINE-2 e CHOP-INTEND. ⁽¹⁰⁾

Começando pela ferramenta HINE-2, apenas os ensaios ENDEAR, EMBRACE e CS3A utilizam esta ferramenta. No ENDEAR, a resposta do HINE-2 foi considerada como marcador primário. 51% dos participantes do grupo teste demonstraram melhorias estatisticamente significativas na resposta do HINE-2, comparativamente ao grupo controlo. Em média, foi observada uma melhoria de 5,9 pontos, em comparação com o grupo controlo, cuja média se situa nos -0,2. Importa salientar que, a resposta ao HINE-2 foi o dobro na amostra de participantes com a duração de doença menor ou igual a 12 semanas (75%) do que na amostra de doentes com a duração de doença superior a 12 semanas (32%), tal como ilustrado no Gráfico 6. ^(10,129)

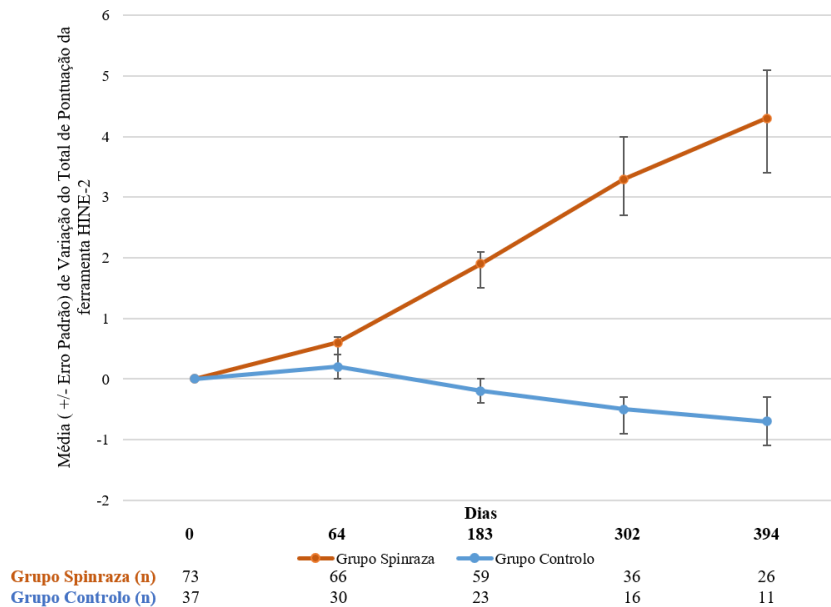


Gráfico 6 – Média da variação do total de pontuação referente à ferramenta HINE-2, no Grupo Teste e Controlo, no ensaio clínico ENDEAR ⁽¹⁴⁰⁾

Quanto ao EMBRACE e CS3A, o número de participantes que responderam a HINE-2 é igualmente alto, nos grupos de teste, correspondendo a 78% e 87%, respetivamente.

Tabela 7 – Resultados de ensaios clínicos para o CHOP-INTEND na AME Tipo 1
(10)

Caraterística	ENDEAR		CS3A	CL-101		STRIVE
<i>Follow-up</i>	Análise Final		Análise interina	Análise interina		18 meses
Tratamento	Teste	Controlo	Teste	Coorte 1	Coorte 2	Teste
N.º de Participantes	73	37	14	3	12	22
Média de Pontos (T=0)	26.63 ± 8.13	28.43 ± 7.56	30 (17-64)	16.3 (6- 27)	28.2 (12- 50)	32 (17-52)
Diferença de pontos	S/D	S/D	15.2	7.7	24.6	19.3 ± 9.13
N.º de indivíduos ≥4 pontos	52 (71)	1 (3)	12 (86)	S/D	S/D	21 (95.5)

S/D – sem dados

Tal como demonstrado na Tabela 7, conclui-se que o nível de melhoria da função motora alcançado nos doentes aos quais foi administrado Zolgensma® é substancialmente superior aos níveis alcançados pelos doentes aos quais foi administrado Spinraza®.

Relativamente à função motora, os dados são sumariados abaixo, de acordo com os diferentes marcos alcançados no desenvolvimento.

Tabela 8 – Resultados de ensaios clínicos para os diferentes parâmetros da função motora em doentes com AME Tipo 1 (10,141)

Desenvolvimento Motor	ENDEAR		CS3A	CL-101	STRIVE*
Tratamento	Teste (n=73)	Controlo (n=37)	Teste (n=14)	Coorte 2 (n=12)	Teste (n=22)
Controlo da cabeça (%)	16 (22)	0	6 (43)	11 (92)	17 (7.3)
Rolar (%)	7 (10)	0	6 (43)	9 (75)	7 (31.8)
Sentar (%)	6 (8)	0	8 (5.7)	10 (83)	8 (36.4)
Andar sem assistência (%)	1 (1)	0	2 (14.3)	2 (17)	S/D
Permanecer de pé sem assistência (%)	S/D	S/D	5 (35.7)	2 (17)	S/D
Permanecer de pé com assistência (%)	S/D	S/D		2 (17)	1 (4.5)

*Dados de 31 de Dezembro de 2018

S/D – sem dados

Desta forma, e tal como demonstrado na Tabela 8, é possível inferir que, para todos os marcos de desenvolvimento comparáveis, o Zolgensma[®] apresenta maior vantagem, em relação ao Spinraza[®], podendo estar associado a maiores benefícios clínicos comparativamente com o Spinraza[®], tal como defendido por *Omar et al.* (2019).⁽¹³⁶⁾

Um aspeto importante na administração de fármacos é o número de hospitalizações. De acordo com os dados obtidos, os doentes tratados com Zolgensma[®] necessitaram, em média, de 2,1 hospitalizações por paciente, por ano. De acordo com o ENDEAR, esta necessidade aumentou para 4,5 hospitalizações por ano, aproximadamente.⁽¹⁰⁾

5.4 Ensaios Clínicos com Spinraza[®] em doentes sintomáticos com manifestações tardias (Tipo 2 e 3)

5.4.1 Ensaio Clínico CS1 e CS10

O estudo CS1 consistiu um estudo de fase I, aberto, dose única e com escalonamento de dose (1-9 mg), cujo objetivo se prendeu com a avaliação da eficácia clínica, segurança, tolerabilidade e farmacocinética de nusinersen em indivíduos entre os 2 e os 14 anos de idade, clinicamente estáveis, com AME Tipo 2 e 3.⁽¹⁰⁾

O estudo CS10 consistiu de um estudo aberto, com escalonamento de doses (6 ou 9 mg), com igual objetivo, que integrou os participantes elegíveis do estudo CS1.⁽¹⁰⁾

5.4.2 Ensaio Clínico CS2 e CS12

O estudo CS2 constituiu um estudo de múltiplas doses, aberto, que foi procedido pelo estudo CS12 como extensão. O objetivo primário do estudo consistiu na avaliação da segurança e tolerabilidade das punções lombares. Como objetivo secundário, foi avaliada a farmacocinética do nusinersen. Foram incluídas quatro coortes de crianças que receberam uma das quatro doses, 3, 6, 9 ou 12 mg, nos dias 1, 29 e 85 do estudo, num total de 34 participantes. O estudo CS12 incluiu os participantes elegíveis do estudo CS10 ou CS2.⁽¹⁰⁾

5.4.3 Ensaio Clínico CHERISH

Ensaio multicêntrico de fase III, randomizado, com dupla ocultação e controlo, este estudo incluiu 126 participantes, distribuídos numa proporção de 2:1, no grupo teste e controlo.⁽¹⁰⁾

O objetivo primário estabelecido foi a alteração da pontuação na escala *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) aos 15 meses de estudo.

Quanto ao objetivo secundário, foi definido como a percentagem de indivíduos doentes com um aumento igual ou superior a 3 pontos na escala de HFMSE. Os doentes receberam uma dose de carga de fármaco/ controlo nos dias 1, 29 e 85 e a dose de manutenção (12 mg) no dia 274. Apenas 43% dos indivíduos completou a avaliação final, nos 15 meses. Contudo, uma análise interina demonstrou superioridade clínica do fármaco, em detrimento do grupo controlo. Após os resultados positivos desta análise, este estudo foi interrompido e os participantes foram convidados a participar no ensaio SHINE tendo, no entanto, sido acompanhados até aos 15 meses, para avaliação final. ⁽¹⁰⁾

Importa referir que, neste estudo, e tal como indiciado pelo estudo ENDEAR, os participantes que receberam o fármaco precocemente, após a manifestação de sintomas, apresentaram maiores sucessos em termos de resposta à terapêutica, o que reforça a importância de um diagnóstico e início de tratamento precoce. ⁽¹⁰⁾

Quanto às características iniciais dos participantes dos ensaios, apenas estão disponíveis as características para o ensaio CHERISH, encontrando-se sumariadas na Tabela 9.

Tabela 9 – Características iniciais dos participantes do ensaio clínico CHERISH ⁽¹⁰⁾

Caraterísticas chave	CHERISH	
	Teste	Controlo
N.º de Participantes	84	42
Idade de Início (Mês)	10.0 (6-20)	11 (6-20)
Idade de Diagnóstico (Mês)	18.0 (0-48)	18 (0-46)
Duração da doença	39.3 (8-94)	30.2 (10-80)
Idade no recrutamento	4.0 (2-9)	3.0 (2-7)
Média de HFMSE	22.4 ±8.3	19.9 ±7.2

Comparativamente com o estudo CHERISH, no estudo CS2, os participantes apresentavam, em média, sete anos de idade, tendo sido, de igual forma, diagnosticados mais tarde com a doença. Importa realçar que se verificou uma grande diferença na idade de diagnóstico entre os participantes com AME Tipo 2, diagnosticadas mais precocemente (média 15.4 meses), do que no Tipo 3 (média 43.6 meses). Já as crianças, no EMBRACE, com AME Tipo 2 ou Tipo 3, a média de idades era inferior ao CHERISH, sendo de 18,1 meses, no grupo teste e 17,0 meses, no grupo controlo. O estudo CS1/CS10, a média de idades encontrava-se nos 73.2 meses. ^(10,142)

No que respeita à sobrevivência, sobrevivência livre de eventos e necessidade de suporte ventilatório, nos estudos acima descritos para suportar a relação benefício-risco

do Spinraza[®], não foram descritos ou registados quaisquer resultados, conhecendo-se, apenas, que não foram registadas quaisquer mortes nestes estudos. ^(10,142)

No que concerne ao desenvolvimento da função motora, avaliada através da ferramenta HFMSE, os resultados encontrados nos diferentes estudos demonstraram um aumento estatisticamente significativo, em relação ao início do estudo, sendo que a média no CHERISH, no grupo teste e controlo foi, respetivamente, 3.9 e -1.0, o que revela uma diferença nos tratamentos de 4.9 pontos, beneficiando o tratamento, em relação ao controlo. Além disso, no dia 253, nos estudos CS2/CS12, 82% dos participantes com Tipo 2 e 19% dos participantes com Tipo 3 melhoraram a pontuação de HFMSE, em, pelo menos, 3 pontos. ^(10,142)

Relativamente à função motora dos membros superiores avaliada no CHERISH, verificou-se uma melhoria da função no grupo teste e estabilidade no grupo controlo. No estudo CS2/CS12, no dia 1050, 67% das crianças com AME Tipo 2 demonstraram uma melhoria significativa, de, pelo menos, 2 pontos na função motora do membro superior. Quanto à aquisição da capacidade de caminhada com assistência e permanência em pé, nos estudos CHERISH e EMBRACE foram observadas pequenas diferenças entre os grupos teste e controlo. ^(10,142)

5.5 Ensaios clínicos com Spinraza[®] em doentes pré-sintomáticos

5.5.1 Ensaio Clínico NURTURE

Ainda a decorrer, este ensaio clínico de fase II, sem ocultação, pretende explorar a eficácia de injeções intratecais de nusinersen, numa dose equivalente a 12 mg, nos dias 1, 15, 29 e 64, seguidas de dose de manutenção a cada 119 dias, em recém-nascidos com diagnóstico genético pré-sintomático da doença, com duas ou três cópias do gene SMN2, com idade inferior a seis semanas, aquando da administração da primeira dose. O marcador primário do estudo será o tempo até à morte ou necessidade permanente de suporte ventilatório. Os marcadores secundários centram-se na avaliação da aquisição de capacidades motoras, nomeadamente através das escalas de HINE-2, HFMSE e CHOP-INTEND. Os resultados deste estudo serão importantes, na medida em que se poderá concluir se a administração de nusinersen, numa fase precoce da doença, poderá atrasar ou prevenir o desenvolvimento da doença e os sintomas associados. Para além disso, os resultados poderão confirmar a extrema necessidade de implementação de diagnóstico pré-natal, de forma a que o tratamento possa ser iniciado o mais precocemente possível. Na verdade, os resultados preliminares do estudo, obtidos através de uma análise interina

realizada em março de 2019, indicam que a utilização pré-sintomática do fármaco acarreta benefícios clínicos significativos. ^(10,143)

5.6 Ensaios clínicos com Zolgensma[®] em doentes pré-sintomáticos

5.6.1 Ensaio Clínico SPRINT

Com término previsto para 2021, este ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aberto, e braço único pretende avaliar a eficácia e segurança de uma infusão única intravenosa de Zolgensma[®], administrada em 18 doentes pré-sintomáticos, com idade inferior ou igual a seis semanas, aquando da administração do fármaco, com duas a quatro cópias do gene SMN2. O objetivo primário do estudo será a avaliação da capacidade de sentar, durante, pelo menos, 30 segundos e permanência sem assistência, durante, pelo menos, 3 segundos. Como objetivo secundário, foi estipulada a sobrevida sem necessidade de ventilação permanente, a capacidade de manter o peso sem suporte nutricional e capacidade de caminhar sozinho. ⁽¹⁰⁾

5.7 Comparação dos benefícios clínicos em doentes pré-sintomáticos

As características no início do estudo relativas ao NURTURE encontra-se discriminadas na Tabela 10. As informações relativas ao ensaio SPRINT são, até ao momento, limitadas aos 18 participantes.

Tabela 10 – Características iniciais dos participantes dos ensaios clínicos NURTURE e SPRINT (Adaptado) ^(10,144)

Caraterísticas chave	NURTURE		SPRINT		
	2 cópias SMN2	3 cópias SMN2	2 cópias SMN2	3 cópias SMN2	4 cópias SMN2
N.º de Participantes	15	10	8	9	1
Idade na primeira dose (dias)	19.5 ± 9.29	22.3 ± 12.45	23		
Pontuação CHOP-INTEND	47.0 ± 10.04	51.9 ± 6.10	44	N/D	N/D
Pontuação HINE-2	2.7 ± 1.59	3.2 ± 1.87	N/D	N/D	N/D

N/D – Não definido

No estudo SPRINT, os participantes têm uma idade similar aos do estudo NURTURE. Neste estudo, de acordo com resultados preliminares publicados por *De Vivo et al.* (2019), todos os participantes tinham uma idade superior ou igual a 25 meses. ^(143,144)

No que respeita à sobrevivência e necessidade de suporte ventilatório permanente, dados obtidos de uma análise interina, revelaram que 25 crianças (100%) tratadas com o fármaco estavam vivas, sendo a mediana das idades nos grupos de 26 meses e a mediana do tempo de tratamento de 27,1 mês. Quatro crianças (16%), com duas cópias de SMN2, atingiram o resultado primário de necessidade de suporte ventilatório não permanente. (143,144)

Relativamente à função motora dos participantes, na análise interina realizada no ensaio NURTURE, todas as 25 crianças (100%) tinham conseguido sentar-se sem assistência, 22 (88%) conseguiram caminhar com apoio e 17 (68%) conseguiram caminhar sem assistência. Importa referir que a pontuação para a escala CHOP-INTEND foi semelhante entre os dois grupos, sendo que a média foi de 61.0 e 62.6, nos grupos de 2 e 3 cópias, respetivamente. (143,144)

Como supramencionado, os dados disponíveis para o estudo SPRINT são, ainda, muito limitados. Atualmente, o estudo engloba 30 participantes. Contudo, de acordo com resultados disponibilizados pela Novartis, em setembro de 2019, apenas contabilizando 22 participantes, todos os doentes com duas cópias do gene SMN2 atingiram uma pontuação no CHOP-INTEND maior do que 50, sendo que 7 atingiram uma pontuação superior ou igual a 60 e 5 atingiram a pontuação máxima. (143,144)

Com uma média de idades de 7,6 meses, 6 (60%) indivíduos com duas cópias de SMN2 conseguiram sentar-se durante, pelo menos, 30 segundos, sem assistência. Aos 10,1 meses de idade média, 3 destes participantes conseguiram permanecer com assistência. (143,144)

Quanto aos dados de segurança recolhidos dos ensaios clínicos supramencionados, foram compilados na Tabela 11.

Tabela 11 – Eventos e Reações Adversas reportados nos ensaios clínicos CL-101, ENDEAR, CS3A, CHERISH, CS 1, CS 2, CS 10, CS 12 e NURTURE (Adaptado)⁽¹⁰⁾

	CL-101 (Zolgensma) (Coorte 2 n=12)	ENDEAR/ CS3A (n=100)	CHERISH, CS1,2,10 e 12 (n=140)	NURTURE (n=20)	ENDEAR e CHERISH (n=83)
<i>Eventos Adversos</i>					
EA que conduziu a descontinuação, n. (%)	0 (0)	16(16)	0 (0)	0 (0)	16 (19)
EA relacionados com o tratamento, n. (%)	3 (25)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)
Mortes, n. (%)	0 (0)	17 (17)	0 (0)	0 (0)	16 (19)
Incidência de EA, n. (%)	12 (100)	77 (77)	19 (14)	6 (30)	50 (60)
EA comum, N.º de eventos, N.º de participantes, n. (%)	S/D	1,627 97 (97)	1,187 134 (96)	141 16 (80)	909 82 (99)
<i>Eventos Adversos Comuns*</i>					
Piréxia, n. (%)	6 (50)	59 (59)	49 (35)	5 (25)	39 (47)
Infeção do trato respiratório superior, n. (%)	10 (83)	36 (36)	50 (36)	8 (40)	25 (30)
Nasofaringite, n. (%)	S/D	21 (21)	33 (24)	4 (20)	15 (18)
Vômito, n. (%)	S/D	22 (22)	33 (24)	0 (0)	8 (10)
Enxaqueca, n. (%)	S/D	0 (0)	51 (36)	0 (0)	0 (0)
Constipação, n. (%)	S/D	37 (37)	0 (0)	2 (10)	14 (17)
Dor de Costas, n. (%)	S/D	0 (0)	44 (31)	0 (0)	0 (0)
Tosse, n. (%)	S/D	15 (15)	26 (19)	3 (15)	17 (20)
Pneumonia, n. (%)	2 (17)	30 (30)	0 (0)	2 (10)	14 (17)
Doença Respiratória, n. (%)	S/D	28 (28)	0 (0)	0 (0)	12 (14)
Escoliose, n. (%)	S/D	11 (11)	18 (13)	0 (0)	0 (0)
Diarreia, n. (%)	S/D	16 (16)	0 (0)	0 (0)	7 (8)
Falência Respiratória, n. (%)	3 (25)	26 (26)	0 (0)	0 (0)	16 (19)
Atalectasia, n. (%)	4 (33)	S/D	S/D	S/D	S/D
Síndrome de punção pós-lombar, n. (%)	S/D	0 (0)	26 (19)	0 (0)	0 (0)

EA – Eventos adversos

S/D – Sem dados

* Eventos reportados por mais de 10 participantes

Através da análise da Tabela 11, infere-se que o número de eventos relacionados com o tratamento foi inferior no nusinersen. Foram também observados eventos adversos relacionados com a via de administração do fármaco, sendo inúmeros os eventos adversos registados relacionados com o procedimento de injeção intratecal do nusinersen. Dado que a administração do Zolgensma[®] consiste numa única administração intravenosa, *Omar et al.* (2018) sugerem que o fármaco poderá contribuir para uma redução de necessidades médicas (cuidados ambulatoriais, visitas aos hospitais), o que potenciará um aumento da qualidade de vida, tanto aos doentes, como aos cuidadores e uma redução de custos relacionados com as hospitalizações e ocorrência de eventos adversos.⁽¹³⁶⁾

Em suma, apesar de ambas as terapêuticas terem demonstrado melhorias estatisticamente significativas de eficácia, sobrevida e função motora, face aos controlos, é necessária precaução na interpretação dos resultados, uma vez que são observadas diferenças entre os ensaios clínicos, nomeadamente no que respeita à sua população, tempo de estudo e escalas de avaliação motora, uma vez que não foram realizados quaisquer ensaios *head-to-head*, por forma a comparar diretamente a eficácia e segurança dos dois fármacos. Além disso, incertezas instalam-se quando se considera a extrapolação e generalização de ensaios para populações mais heterogéneas, durabilidade e tolerabilidade do tratamento a longo prazo.⁽¹⁰⁾

Dado tratar-se de uma doença rara, a base de evidências existente para a AME apresenta inúmeras limitações, transversais nas demais doenças raras, como o reduzido tamanho da população, o limitado tempo de ensaio e os restritos critérios de inclusão, que dificultam a extrapolação dos resultados de segurança e eficácia, inclusive a longo prazo, obtidos para populações certamente com comorbilidades associadas e perfil genético díspar. Importa realçar que foram realizados estudos para Acesso Precoce ao Spinraza[®], que incluíam uma população heterogénea, observando-se uma magnitude de benefício inferior em termos de função motora, comparativamente com os ensaios clínicos realizados.⁽¹⁰⁾

Particularizando o Zolgensma[®], uma limitação adicional observada nos ensaios clínicos é o recurso ao desenho de braço único, que apresenta enormes desafios para a identificação de um grupo comparador adequado (controlo histórico), ou seja, é difícil compreender como é que os 15 participantes teriam progredido se não tivesse sido administrado o fármaco, nas condições do estudo. Para além disso, é incerta a duração de expressão da terapia génica, ao longo do tempo.⁽¹⁰⁾

Quanto ao Spinraza[®], existe um limitado conhecimento relativo ao efeito de repetidas punções lombares nos participantes, nomeadamente à medida que a doença progride e que envelhecem, sendo estas toleradas em ambiente controlado e mais complicado quando os doentes apresentam complicações respiratórias e/ou escoliose, sendo que, em alguns doentes foi necessário proceder à sua sedação. Relativamente às indicações terapêuticas do fármaco, encontra-se indicado para todos os tipos de AME, apesar de terem sido apenas testados o Tipo 1, 2 e 3. ⁽¹⁰⁾

Em síntese, apesar das evidências sobre a segurança e eficácia, a médio prazo, existentes para o Spinraza[®] serem mais consistentes e robustas do que o Zolgensma[®], no que respeita à comparação da avaliação do benefício-risco entre os fármacos, relativamente à AME de início precoce, diversas diferenças são indigitadas entre os estudos, nomeadamente no que respeita à duração da doença, idade de início de tratamento, diferentes momentos de análise dos resultados primários e ferramentas de avaliação motora, sendo as evidências insuficientes para esta comparação. Para todos os tipos de AME, com os dados disponíveis até ao momento, considera-se inexequível a comparação entre a relação risco-benefício dos dois fármacos, uma vez que não há registo de ensaios clínicos destinado à avaliação direta ⁽¹⁰⁾

6. Avaliação Económica: Spinraza® e Zolgensma®

Na área da saúde, nomeadamente na administração e na prestação de cuidados de saúde, o ideal seria beneficiar de recursos ilimitados, sem restrições ou privações às necessidades que decorrem do seu exercício. Porém, como tal não é concretizável, considera-se impreterível a tomada de decisões para a utilização eficiente e racional desses recursos, onde se inserem os medicamentos, com especial ênfase para os medicamentos órfãos, dado acarretarem maior impacto económico para os sistemas de saúde. ⁽¹⁴⁵⁾

A elaboração de um estudo de Avaliação Económica exige que sejam identificados todos os recursos utilizados devido à adoção de cada uma das alternativas terapêuticas; isto é, devem ser considerados todos os bens e serviços (incluindo os cuidados de saúde) consumidos durante o tratamento, bem como os que decorrem das suas consequências. Todavia, não devem ser considerados os recursos e custos comuns às alternativas, uma vez que os resultados são apresentados em termos de custos incrementais. ⁽¹⁴⁵⁾

Através de uma Análise Económica Custo-Efetividade, é possível comparar dois medicamentos, em que os custos e as consequências são medidas quantitativas, sendo os custos avaliados em termos monetários e as consequências em medidas físicas. ⁽¹⁴⁵⁾

De acordo com a avaliação realizada por *Omar Dabbous* (2019), o Zolgensma® reduz os custos e recurso a cuidados de saúde, quando comparado com o Spinraza®, em doentes com AME Tipo 1. Como tal, e uma vez que a AME representa um impacto socioeconómico consideravelmente alto, o objetivo desta análise será concretizar a Avaliação Económica Custo-Efetividade para as duas terapêuticas, comparando com os melhores cuidados de saúde (cuidados respiratórios, gastrointestinais e nutricionais), confrontando, no final da análise, os diferentes resultados e tecendo conclusões, determinando qual a alternativa terapêutica que potenciará maiores benefícios clínicos e terapêuticos para os doentes, com um custo menor associado, sendo, portanto, custo-efetiva. Para tal, em primeira instância, é preciso definir a população alvo a que se destina e a patologia ao qual são destinados os medicamentos. Dado que o objetivo será analisar a relação Custo-Efetividade entre os dois medicamentos, através da revisão da literatura relevante proveniente de ensaios clínicos, previamente descritos, será necessário restringir esta avaliação para os doentes com AME Tipo 1 e pré-sintomáticos, com as características definidas na Tabela 12. ^(136,146)

Tabela 12 – Características iniciais dos participantes dos ensaios clínicos (Adaptado) ⁽¹⁰⁾

Caraterísticas	AME Pré-Sintomática		AME Tipo 1	
	Zolgensma [®]	Spinraza [®]	Zolgensma [®]	Spinraza [®]
Média de Idades (dias)	23	20,6	42,7	54,9
N.º de Indivíduos (n)	18	25	12	80
Género Feminino (n)	11	13	7	43

Para cada população, serão avaliados os anos de vida ajustados à qualidade (QALYs) e os anos de vida ganhos.

Tendo em conta as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde, quanto à perspetiva dos custos a adotar nesta análise, foi utilizada a perspetiva do SNS e a perspetiva das consequências compreendeu os efeitos comuns às duas terapêuticas para os doentes. ⁽¹⁴⁵⁾

Quanto à estrutura do modelo utilizado, este foi dividido em duas partes: a primeira parte suportada por ensaios clínicos e a segunda parte constituída por um modelo de extrapolação a longo prazo. Este modelo recaiu em três premissas chave: necessidade de ventilação permanente, tempo para a morte e a concretização de marcos na função motora, como sentar e andar, tal como demonstrado na Figura 12. ⁽¹⁰⁾

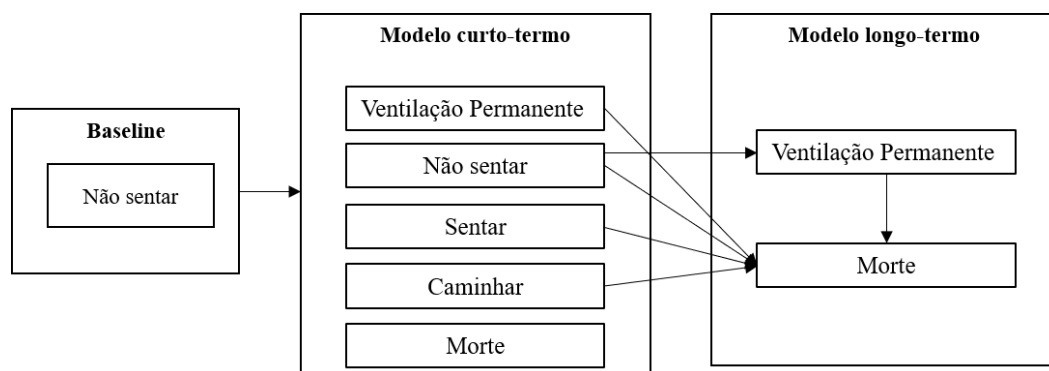


Figura 12– Modelo esquemático para representação de doentes Pré-Sintomáticos e AME Tipo 1 (adaptado) ⁽¹⁰⁾

No que respeita aos dados e resultados do modelo a curto prazo, estes foram obtidos dos respetivos ensaios clínicos, START/CL-101 e ENDEAR, NURTURE e SPR1NT, uma vez que se tratam dos ensaios clínicos com maiores semelhanças, em termos de características de participantes, sendo utilizados diretamente no modelo, de forma a quantificar o número de participantes nos diferentes estados de saúde, ao longo do estudo.

A partir destes dados, é possível estimar os custos, os anos de vida ganhos e os QALYs resultantes da administração dos fármacos e dos melhores cuidados de suporte. ⁽¹⁰⁾

Quanto à modelização a longo prazo, foram utilizados ciclos de tempo mensais, de forma a estimar os custos, os anos de vida ganhos e os QALYs, através da extrapolação de marcos da função motora, mortalidade e necessidade de ventilação permanente. No que concerne à concretização de funções motoras, considerou-se que esta seria mantida até ocorrer a morte. Quanto à necessidade de ventilação permanente, ponderou-se que apenas advinha de doentes que não apresentavam marcos da função motora, como “não sentar”, sendo que a sobrevida livre de ventilação e a sobrevida global foram também modeladas. Os doentes que atingiram marcos da função motora, não foram considerados como potencial risco de necessidade de ventilação permanente. ⁽¹⁰⁾

6.1 Medição das Consequências

Considerando que a análise das consequências foi anteriormente discutida, remetendo-se a descrição para a exposição dos ensaios clínicos para ambos os fármacos, serão seguidamente apresentados os custos associados aos tratamentos. ⁽¹⁰⁾

6.2 Medição dos Custos

Nesta secção, serão apresentados os custos associados a cada tratamento, monitorização dos doentes e estado de saúde. Dado que os preços dos medicamentos em ambiente hospitalar não são disponibilizados em Portugal e o preço do Zolgensma[®] não foi, ainda, negociado, considera-se, para esta análise, na Tabela 13 os custos indicados no relatório realizado pelo ICER, em 2019. ⁽¹⁰⁾

Tabela 13 – Preço de Aquisição dos Medicamentos (Adaptado) ^(10,147)

Medicamento	Administração	Dosagem	Preço de Aquisição
Zolgensma [®]	Solução para Perfusão	2x10 ¹³ vg/ml	\$2 100 000 (≈2 000 000 €)
Spinraza [®]	Solução Injetável	12 mg/5 ml	\$127,500 (≈111 894,64 €)

Relativamente à administração do Zolgensma[®], considera-se que a prednisolona é administrada somente no primeiro mês e a perfusão demoraria uma hora. Com efeito, para o Spinraza[®], considera-se que 40% dos doentes permanecem em regime de internamento, potenciando um aumento dos custos de anestesia e internamento. ⁽²⁴⁾

Na Tabela 14 e Tabela 15, são apresentados, respetivamente, os custos associados à administração do Zolgensma[®] e Spinraza[®].

Tabela 14 – Custos associados ao Zolgensma[®] ⁽¹⁰⁾

Designação	Custo (€)
Infusão Intravenosa de uma Dose Única	≈ 65,57 €
Teste de Diagnóstico Anti-AAV9	≈ 13,96 €
Monitorização Laboratorial	≈ 8,80 €
Prednisolona (1 mg/kg)	≈ 13,26 €
Custo Total de Administração	103,59 €

Tabela 15 - Custos associados ao Spinraza[®] ⁽¹⁰⁾

Designação	Custo (€)
Injeção Intratecal (Punção Lombar no SNC)	≈ 72,89 €
Injeção Intratecal (Dreno de líquido cefalorraquidiano)	≈ 76,70 €
Especialista Médico	≈ 46,15 €
Monitorização da Trombocitopenia	≈ 4,89 €
Monitorização da Toxicidade Renal	≈ 9,48 €
Anestesia por Punção Lombar	≈ 117,70 €
Imagiologia (Ultrassom ou Fluoroscopia)	≈ 69,54 €
Custo de Internamento por Dia	≈ 1163,48 €
Anestesia hospitalar	≈ 515,43 €
Custo Total de Administração	2076,26€

Todavia, a estes valores, acrescem os custos mensais associados aos diferentes estados de saúde dos doentes, refletidos na Tabela 16. No estudo de *Shieh et al.* (2017), foram avaliados os custos dos diferentes estados de saúde dos doentes, apenas utilizando os melhores cuidados de suporte. Esta análise envolveu doentes com os diferentes tipos de AME, perfazendo um total de 341 doentes, nos EUA. Porém, este estudo, apesar de englobar outros estados de saúde, avaliados para os tipos de AME 2 e 3, para esta análise, apenas é necessário ter em consideração os custos associados ao estado de saúde “não sentar” e “necessidade de ventilação permanente” para os doentes com AME Tipo 1. ⁽¹⁴⁸⁾

Tabela 16 – Custos relacionados com os diferentes estados de saúde (Adaptado) ⁽¹⁰⁾

Estado de Saúde	Necessidade de Ventilação	
	Permanente	Não sentar
Serviços de Emergência	≈ 276,32 €	≈ 276,32 €
Custos específicos de Ventilação Permanente	≈ 2 384,46 €	--
Internamento Hospitalar	≈ 19 300,77 €	≈ 19 300,77 €
Serviços em Ambulatório	≈ 2 949,45 €	≈ 2 949,45 €
Total de Custos Mensais	24 911, 00€	22 526,54 €

Para além destes valores, é impreterível contabilizar os custos não médicos associados à doença. Mais uma vez, não estão disponíveis dados nacionais relativos à doença. Resultados obtidos na perspetiva do Sistema de Saúde, pelo ICER, encontram-se esquematizados na Tabela 17, convertidos em euros. Importa salientar que, uma vez que o ensaio SPRINT ainda está a decorrer e os resultados são, ainda, muito limitados, considera-se na parte respeitante à “AME Pré - Sintomática” um fármaco X, com igual custo ao Zolgensma[®], de administração única, mas com eficácia igual ao Spinraza[®]. ⁽¹⁰⁾

Tabela 17 – Comparação de Custos e Rácio Incremental Custo-Efetividade para o Spinraza® e Zolgensma®, para AME Pré-Sintomática e AME Tipo 1 (Adaptado) (10,149)

	AME Pré - Sintomática			AME Tipo 1			
	Spinraza	MCS	Fármaco X	Spinraza	MCS	Zolgensma	MCS
Custo do Tratamento com Fármaco	9 346 908,32 €	0 €	1 769 410,00 €	1 973 776,85 €	0 €	1 769 410,00 €	0 €
Custo de Cuidados de Saúde	1 206 737,62 €	708 648,70 €	1 118 267,12 €	1 462 417,36 €	698 032,24 €	1 465 956,19 €	698 032,24 €
Total dos Custos	10 553 645,95 €	708 648,70 €	2 887 677,12 €	3 436 194,21 €	698 032,24 €	3 235 366,19 €	698 032,24 €
QALYs	21,94	6,25	21,94	3,24	0,46	12,23	0,46
Anos de Vida	26,58	9,51	26,58	7,64	2,40	18,17	2,40
Custo/ QALYs	627 469,55 €		138 880,08 €		984 950,34 €		215 576,37 €
Custo/ Anos de Vida	576 742,66 €		127 652,51 €		522 549,99 €		160 896,25 €

MCS – Melhores Cuidados de Suporte

Embora tenha sido observado um aumento da qualidade e esperança de vida de doentes que se encontravam em situação de incapacidade de sentar ou ventilação permanente, os encargos que o Spinraza® embarga são excessivamente superiores aos benefícios clínicos conquistados. Nomeadamente para a AME Tipo 1, e comparativamente com os melhores cuidados de suporte, o Spinraza® obteve um Rácio Incremental Custo – Efetividade de 522 549,99 €, o que significa que, por cada ano de vida ganho, o custo será de 522 549,99 €. Em contraponto, para o Zolgensma®, este valor será 160 896,25 €. (10,149)

Em suma, apesar das limitações das evidências dos ensaios clínicos e tendo em conta os resultados apresentados, poderá inferir-se que o Zolgensma® aparenta ser mais custo-efetivo do que o Spinraza®, tanto no que respeita à AME Pré-Sintomática, como AME Tipo 1. Todavia, serão necessários dados mais robustos de efetividade, de forma a corroborar estas decisões económicas. (10)

7. Desafios Regulamentares para o Desenvolvimento e Acesso de Medicamentos para a AME e Perspetivas Futuras

Aludindo a alteração paradigmática no setor farmacêutico, nomeadamente para os medicamentos órfãos, em especial para a AME, e em consequência da concessão de incentivos e benefícios aos promotores instituídos pelo Regulamento (CE) n.º 141/2000 e ODA, jurisdicionando a UE e EUA, respetivamente, no que concerne ao processo de investigação, desenvolvimento e acesso de medicamentos órfãos, despoleta-se um interesse exponencial, por parte da indústria farmacêutica, no sentido de promoverem um maior acesso de medicamentos órfãos e colmatarem lacunas terapêuticas. Para além do Zolgensma[®] e Spinraza[®], cujo período de exclusividade de mercado cessa num prazo máximo de dez anos, futuramente, espera-se que outros medicamentos com diferentes mecanismos de ação destinados ao tratamento da AME, granjeiem a AIM, e medicamentos genéricos surjam, tornando o mercado terapêutico da AME mais competitivo, enquanto que os novos medicamentos órfãos continuam a beneficiar de proteção comercial. No futuro, é expectável que a investigação se centre na possível combinação de terapias inovadoras, que poderão corresponder à melhor opção terapêutica para o tratamento da patologia, identificação de biomarcadores clínicos e avaliação do efeito e segurança de medicamentos já aprovados a longo prazo. ^(116,150)

Sendo este domínio duplamente desafiante, as agências reguladoras serão, de igual forma, instigadas a responder a impasses que possam ocorrer. Considerada, desde logo, como uma peça fulcral na resposta a desafios regulamentares resultantes de novos desenvolvimentos técnicos e científicos, a EMA procura reunir o conhecimento de diferentes comités especializados e integrar a rede de peritos criada a nível europeu, objetivando a identificação de lacunas para a investigação, desenvolvimento e acesso de medicamentos órfãos no mercado e catalisação da integração de ciência e tecnologia no desenvolvimento de medicamentos órfãos. Além disto, e insurgida nas competências da EMA, é expectável que estenda a sua colaboração regulamentar com a FDA, de forma a estimular a submissão paralela dos processos e a redução da carga administrativa necessária para a submissão de pedidos separada nas duas agências, com a consequente promoção paralela de extenso diálogo e avaliação, entre requerentes e agências, desde fases muito precoces dos processos de investigação e desenvolvimento de medicamentos e otimização do mesmo, suportando com maior robustez a tomada de decisões regulamentares. ^(116,150)

Relativamente ao processo de investigação e desenvolvimento de novos fármacos, destinados ao tratamento da AME, verificam-se, contudo, elevadas necessidades médicas não satisfeitas, denotando uma necessidade emergente de investigação básica. Para tal, é impostergável uma contínua aposta nos processos de investigação e desenvolvimento e uma estreita colaboração de intercâmbio de informação entre os diferentes intervenientes no processo, particularmente entre indústria farmacêutica, agências reguladoras, doentes, comunidade académica e científica. ⁽¹⁵¹⁾

Dado verificarem-se limitados arsenais terapêuticos para o tratamento da AME e sendo esta uma doença grave, altamente debilitante, potencialmente fatal, com uma EMV bastante reduzida, é indubitável o excessivo tempo de espera de doentes para o acesso a novos medicamentos inovadores. Como tal, as ferramentas regulamentares atualmente existentes, como a “AIM em Circunstâncias Excecionais” e “AIM Condicional” prevista na jurisdição europeia, representam, no caso da AME, metade das autorizações já concedidas pela EMA. Todavia, uma vez que estas autorizações são concedidas a partir de dados de segurança ou eficácia limitados, representam um enorme risco de modificação das informações, nomeadamente de segurança, em consequência do aumento do conhecimento e maior utilização do medicamento em populações mais heterogéneas. Como tal, considera-se pertinente a criação de bases de dados e de registo, alocadas a instituições do SNS e a condução de estudos pós-comercialização, de forma a avaliar questões de segurança e avaliação do Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) dos novos medicamentos órfãos, que suportem e justifiquem a disponibilização do medicamento pelo SNS e comportando a sua sustentabilidade. ⁽¹⁵¹⁾

Não obstante, apesar dos positivos resultados conjecturados pela jurisdição para a investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos, denota-se, ainda, uma reduzida disponibilidade no acesso de medicamentos para a AME, em todos os EM simultaneamente. Dessarte, futuramente, é imprescindível compreender como acelerar e melhorar os procedimentos de definição e comparticipação de medicamentos, por forma a minimizar atrasos no acesso e acelerar o processo de acessibilidade ao medicamento, o que poderá compreender o fortalecimento da cooperação entre agências de ATS e autoridades competentes, desde fases muito precoces do desenvolvimento do medicamento, com o complementar apoio da EUnetHTA, facilitando e acelerando a avaliação farmacoeconómica, nos diferentes EM, com a crescente preocupação de respeitar o direito de acesso aos doentes do melhor tratamento para a patologia possível.

(116,150)

Por fim, e de forma a auxiliar tanto a indústria farmacêutica, como as autoridades competentes, considera-se crucial a constituição de Normas Orientadoras para o delineamento clínico dos ensaios para a AME, que deverão estar conformes com o progresso clínico. ^(116,150)

8. Conclusão

A AME é uma doença neuromuscular, debilitante e potencialmente fatal, de etiologia genética, caracterizada pela perda progressiva da função motora, com uma prevalência estimada, em Portugal, de 1 em cada 10 000 nascimentos sendo, portanto, considerada, uma doença rara, para a qual se verificam lacunas terapêuticas, no sentido de reverter, atrasar e/ou interromper o declínio progressivo da função motora derivado da patologia. (1,2)

Nas duas últimas décadas, avanços terapêuticos clinicamente relevantes para esta área terapêutica foram consignados, em consequência da implementação de legislação jurisdicionando os medicamentos órfãos, promovendo um impacto colossal no aumento dos processos de investigação, desenvolvimento e introdução de novos medicamentos órfãos no mercado. Presentemente, na Europa, 12 medicamentos receberam a Designação de Medicamento Órfão, enquanto nos EUA, foi concedido Estatuto de Medicamentos Órfão, a 16 medicamentos com indicações terapêuticas para a AME. Todavia, na Europa encontram-se aprovados dois medicamentos com indicações terapêuticas para a AME, o Sprinraza[®] e o Zolgensma[®] e nos EUA, três medicamentos, o Sprinraza[®] e o Zolgensma[®] e o Evrysdi[™]. (84,95,96)

A promulgação de legislação regulamentar, em 1983, nos EUA e em 2000 na UE, potenciou uma transfiguração paradigmática em termos de desenvolvimento e acesso a medicamentos órfãos, particularmente para a AME. Para além de regular os medicamentos órfãos, esta legislação prevê a concessão de benefícios e incentivos às indústrias farmacêuticas, no sentido de congratular e estimular o investimento e desenvolvimento de novos medicamentos órfãos, para colmatação de lacunas terapêuticas observadas em diversas áreas terapêuticas raras. (32)

Singularmente para a AME, os incentivos e estímulos conjeturados na legislação, acarretaram positivos impactos no processo de investigação, desenvolvimento, acesso de medicamentos órfãos e saúde pública, com a constante preocupação do impacto económico para o SNS e questões de financiamento de medicamentos, permitindo, por um lado, aumentar o número e disponibilidade de medicamentos e ensaios clínicos compreendendo a AME e, por outro lado, reduzir o tempo para a concessão da AIM. Na UE, estratégias de concessão de AIM como a Autorização Comunitária de Introdução no Mercado (Procedimento Centralizado) e a AIM Condicional permitiram, por um lado, que a AIM concedida para um medicamento destinado a suprir uma lacuna terapêutica,

seja sustentada em resultados preliminares de eficácia ou segurança, de extrema relevância para esta patologia, dada a conjectura da patologia, com o consequente acesso precoce ao mercado do medicamento. Como forma de incentivo adicional, o Regulamento Europeu para Medicamentos Órfãos prevê, de igual forma, a redução e/ou isenção de taxas para os vários procedimentos regulamentares, com particular destaque para os incentivos económicos, administrativos e científicos para as PME's, promovendo o seu crescimento e potenciando a celeridade e eficácia dos processos de desenvolvimento e acesso ao mercado de medicamentos órfãos. ^(4,32,54)

Medidas semelhantes foram implementadas nos EUA, com análogo impacto, nos diferentes níveis. Todavia, verificam-se disparidades no que respeita ao acesso de medicamentos inovadores para os doentes, ao nível nos EUA e UE, sendo a tendência de, primeiramente, apostar na submissão destes processos na FDA e, posteriormente, na EMA. É certo que os pedidos de Designação de Medicamento Órfão e os pedidos de AIM são avaliados pelas diferentes agências reguladoras, de forma autónoma e independente. Contudo, e de forma a reduzir a burocracia administrativa para a submissão dos pedidos de designação órfã nas duas agências, as autoridades reguladoras incentivam os pedidos paralelos de designação órfã através da submissão de um requerimento único EMA/FDA. Desta forma, mediante o envio paralelo dos pedidos e múltiplas interações precoces e interativas entre as autoridades reguladoras e requerentes, poderá ser adotada uma abordagem mais global para o desenvolvimento de medicamentos para a AME que, consequentemente, conduzirá a maiores benefícios para os doentes com a patologia. A longo termo, é expectável que outras iniciativas, inclusive iniciativas e ferramenta pós-comercialização conjuntas entre autoridades apresentem o mesmo nível de sucesso, o que permitirá a aquisição de maior conhecimento sobre a segurança e eficácia do medicamento, de forma eficiente e célere, nomeadamente através da estreita comunicação e partilha de informação, entre autoridades e promotores. Para além disso, importa realçar que esta legislação permitiu melhorar a competitividade da indústria farmacêutica, particularmente devido à exclusividade de mercado, previsto nos regulamentos e a criação de empregos de valor acrescentado. ^(4,32,54)

Não obstante, apesar do sucesso incontestável resultante da promulgação da legislação são notórias, ainda, as elevadas necessidades médicas não satisfeitas nos doentes com AME, apesar das evidências sobre a segurança e eficácia, a médio prazo, existentes para o Spinraza[®] serem mais consistentes e robustas do que o Zolgensma[®], no que respeita à comparação da avaliação do benefício-risco entre os fármacos,

relativamente à AME de início precoce. Relativamente ao Evrysdi™, dados preliminares indigam para uma melhor eficácia quando o tratamento é iniciado em fases precoces da doença. Na verdade, ambas as terapêuticas demonstraram melhorias estatisticamente significativas de eficácia, sobrevida e função motora, face aos controlos, nos ensaios clínicos. Porém, de forma a retirar ilações sobre a comparação da relação benefício-risco entre os diferentes fármacos, será necessário a concretização de ensaios *head-to-head*, por forma a comparar diretamente a eficácia dos fármacos. Além disso, incertezas instalam-se quando se considera a extrapolação e generalização de ensaios para populações mais heterogêneas, durabilidade e tolerabilidade do tratamento a longo prazo. Deste modo, e de forma a suprir a necessidade terapêutica, será necessário investigar outros alvos, diferentes mecanismos de ação de fármacos e vias de administração, o que pressupõe a iminência de riscos e incerteza na investigação. Medicamentos como o risdiplam e o branaplam encontram-se, neste momento, em fases avançadas de avaliação da AIM, na EMA e muitos outros ainda em desenvolvimento. O baixo número de doentes e a heterogeneidade da população são os principais motores de dificuldade para o delineamento de processos de desenvolvimento dos fármacos. ^(4,10)

A par destas dificuldades, após a concessão da AIM, o medicamento passará por avaliação farmacoeconómica, responsabilidade de cada EM, o que potenciará dissimilaridades na disponibilidade de fármacos nos diferentes EM. Como tal, institutos como a EUnetHTA são responsáveis por cooperar com os EM em matéria económica, de forma a sustentar o financiamento nacional dos medicamentos. Assim, análises preliminares realizadas pelo ICER, inferem que o Zolgensma® aparenta ser mais custo-efetivo do que o Spinraza®, tanto no que respeita à AME Pré-Sintomática, como AME Tipo 1. Contudo, serão necessários um maior número de dados robustos de efetividade, de forma a corroborar estas decisões económicas. No que respeita ao Evrysdi™, caso seja aprovado na UE com idênticas indicações terapêuticas às aprovadas nos EUA, isto é, para todos os tipos de AME, este poderá ser considerado um fármaco de eleição para AME, devido à sua maior facilidade, em termos de administração medicamentosa no doente.

Em suma, apesar do impacto positivo no desenvolvimento e acesso de medicamentos para a AME, advindo da implementação de normas reguladoras para os medicamentos órfãos, há, contudo, um longo caminho a percorrer, principalmente no que respeita ao tratamento da patologia, sendo, portanto, necessário reunir recursos e esforços, de forma a suprir as lacunas terapêuticas verificadas nesta área clínica, sendo imprescindível o apoio económico de instituições comunitárias e científico e administrativo de autoridades

competentes, promovendo maior investigação clínica, no sentido de garantir o acesso precoce e antecipado de doentes a novos medicamentos órfãos inovadores para o tratamento da AME. ^(4,54)

Bibliografia

1. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews® [Internet]. 2000; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301526/>
2. Ross, L., Kwon J. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, And Future. Neoreviews [Internet]. 2019;20:437–49. Disponível em: <http://neoreviews.aappublications.org/content/20/8/e437>
3. Haberkamp M. Strategies for drug development in Spinal muscular atrophy (SMA) Type 1 -A regulatory perspective. 2016;1–24. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2016/12/WC500217541.pdf
4. Bouwman ML, Sousa JJS, Pina MET. Regulatory issues for orphan medicines: A review. Heal Policy Technol [Internet]. 2020;9(1):115–21. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2019.11.008>
5. Darras B. Spinal Muscular Atrophies. Pediatr Clin North Am [Internet]. 2015;62(3):743–66. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031395515000309?via%3Dihub>
6. Cherry JJ, Androphy EJ. Therapeutic Strategies for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA) Disease. Futur Med Chem. 2012;4:1733–1750.
7. Brás A, Palavra F, Araújo H, Ribeiro V, Fineza I. Atrofia Muscular Espinhal: Caracterização Clínica e Genética de Uma População Pediátrica Como Prelúdio De Uma Nova Abordagem Farmacológica. Sinapse [Internet]. 2018;18:4–10. Disponível em: <http://www.sinapse.pt/section.php?id=18>
8. Groen E, Talbot K, Gillingwater T. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. Nat Rev Neurol [Internet]. 2018;14(4):214–24. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2018.4>
9. Lunn M, Wang C. Spinal muscular atrophy. Lancet [Internet]. 2008;371(9630):2120–2133. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608609216>
10. Ellis AG, Mickle K, Herron-Smith S, Kumar VM, Cianciolo L, Seidner M, et al. Spinraza and Zolgensma for spinal muscular atrophy: effectiveness and value. Inst Clin Econ Rev. 2019;2019:1–223.
11. Rigo F, Hua Y, Krainer AR, Frank Bennett C. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. J Cell Biol. 2012;199(1):21–5.
12. Cruz R, Belter L, Wasnock M, Nazarelli A, Jarecki J. Evaluating Benefit-risk Decision-making in Spinal Muscular Atrophy: A First-ever Study to Assess Risk Tolerance in the SMA Patient Community. Clin Ther. 2019;41(5):943-960.e4.
13. Kerr L. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Medical Home Portal. 2013 [Citado a 21-Nov-2019]. Disponível em: www.medicalhomeportal.org/diagnoses-and-conditions/spinal-muscular-atrophy.

14. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67–72.
15. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle and Nerve.* 2015;51(2):157–67.
16. Rao VK, Kapp D, Schroth M. *Journal of Managed Care & specialty pharmaCy Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease.* *J Manag Care Spec Pharm* ® Previously Publ as JMCP, *J Manag Care Pharm* ® A Peer-Reviewed *J Acad Manag Care Pharm* ■ [Internet]. 2018;24. Disponível em: www.jmcp.org■www.amcp.org
17. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2015;53(4):293–300. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002>
18. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy - New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1–13.
19. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: Diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(4):261–70.
20. B. D, K. P. Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017;17(11):91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5678931/pdf/nihms913407.pdf>
21. O’Keefe L. FDA Approves Oral Treatment for Spinal Muscular Atrophy [Internet]. FDA NEWS RELEASE. 2020 [Citado a 15-Ago-2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy>
22. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153–61.
23. Sharma P, Khuc K. Summary Basis for Regulatory Action. *Rev Off Signatory Auth* [Internet]. 2018;(I):3–22. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/125157/download>
24. European Medicines Agency. Public Assessment Report (EPAR): Zolgensma. *Ema/200482/2020* [Internet]. 2020;31(March). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
25. Scoto M, Finkel RS, Mercuri E, Muntoni F. Therapeutic approaches for spinal muscular atrophy (SMA). *Gene Ther* [Internet]. 2017;24:514–9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/gt201745#citeas>
26. DECISÃO DE EXECUÇÃO DA COMISSÃO de 16.4.2018 relativa à atribuição da designação de medicamento órfão ao medicamento “Branaplam” ao abrigo do Regulamento (CE) n° 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho. Comissão Europeia; 2018.

27. European Medicines Agency (EMA). Risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy. 2019;(February).
28. Underwood G. Roche ends development of olesoxime after “many difficulties” [Internet]. PharmaTimes Online. 2018 [Citado a 18-Jan-2020]. Disponível em: http://www.pharmatimes.com/news/roche_ends_development_of_olesoxime_after_many_difficulties_1238189
29. Shorrock HK, Gillingwater TH, Groen EJM. Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. *Drugs* [Internet]. 2018;78(3):293–305. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0868-8>
30. PhRMA. Spurring Innovation in Rare Diseases. 2017;25–6.
31. Hall AK, Carlson MR. The current status of orphan drug development in Europe and the US. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;3(1):1–7.
32. Nakov Z, Tonic-Ribarska J, Jolevska S. Orphan diseases, orphan drugs and orphan regulation in USA and EU. *IOSR J Pharm* www.iosrphr.org [Internet]. 2016;6(11):5–10. Disponível em: www.iosrphr.org
33. Institute of Medicine (US) Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. Development of New Therapeutic Drugs and Biologics for Rare Diseases [Internet]. *Rare Diseases and Orphan Products*. 2010. 147–173 p. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56179/>
34. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020;28(2):165–73. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
35. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–6.
36. Denis A., Simoens S., Fostier C. ML. CI. Policies for Rare Diseases and Orphan Drugs - KCE report 112C. 2009;1–132.
37. Food and Drug Administration. Office of Orphan Products Development [Internet]. 2019 [Citado a 01-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/about-fda/office-clinical-policy-and-programs/office-orphan-products-development>
38. Food and Drug Administration. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products [Internet]. 2020 [Citado a 26-Jan-2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>
39. ORPHANET. Orphan drugs in the United States of America [Internet]. 2020 [Citado a 26-Jan-2020]. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA
40. Food and Drug Administration. Development & Approval Process | Drugs [Internet]. [Citado a 01-Fev-2020]. Disponível em:

- <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs>
41. Food and Drug Administration. FDA's Drug Review Process: Continued [Internet]. 2015 [Citado a 01-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-information-consumers/fdas-drug-review-process-continued>
 42. Volmar C-H, Wahlestedt C, Brothers S. Orphan Diseases: State of the Drug Discovery Art. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2017;167(9–10):197–204. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4963293/pdf/nihms755489.pdf>
 43. CFR - Code of Federal Regulations Title 21 - Food and Drugs Chapter I - Food and Drug Administration - Department of Health and Human Services Subchapter D - Drugs for Human Use Part 316 Orphan Drugs Subpart C - Designation of an Orphan Drug [Internet]. United States of America; 2019. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=316&showFR=1&subpartNode=21:5.0.1.1.6.3>
 44. States U, Accountability G. ORPHAN DRUGS FDA Could Improve Designation Review Consistency; Rare Disease Drug Development Challenges Continue Report to Congressional Requesters United States Government Accountability Office. 2018;(November).
 45. Food and Drug Administration. Pre-IND Consultation Program [Internet]. 2020 [Citado a 01-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/investigational-new-drug-ind-application/pre-ind-consultation-program>
 46. Development. Guidance for Industry Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants. 2009;(December 2017):20852–1448. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm%5Cnhttp://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
 47. FDA. Expedited Programs for Regenerative Medicine Therapies for Serious Conditions. Guidance. 2019;(February).
 48. FDA. Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics. Guid Ind. 2020;2020(0910).
 49. Administration USF& D. Breakthrough Therapy Designation: Exploring the Qualifying Criteria. 2015;1–125. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/ucm447165.pdf>
 50. Centre For Drug Evaluation and Research. Manual of Policies and Procedures: Center for Drug Evaluation and Research: MAPP 5200.3. 2013;1–6. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ManualofPoliciesProcedures/UCM079567.pdf>
 51. FDA. Good Review Practice: Management of Breakthrough Therapy-Designated Drugs and Biologics. 2014;1–11. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/centersoffices/officeofmedicalproductsandtobacco/cder/manualofpoliciesprocedures/ucm407009.pdf>

52. Walsh S. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy [Internet]. Food and Drug Administration. 2016 [Citado a 08-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>
53. Caccomo S. FDA NEWS RELEASE FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality [Internet]. Food and Drug Administration. 2019 [Citado a 09-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>
54. Sepodes B, Mota-Filipe H. Doenças Raras e Medicamentos Órfãos Rare Diseases and Orphan Drugs. Acta Farm Port [Internet]. 2013;2(1):59–62. Disponível em: <http://www.actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/16/92>
55. Resolução do Conselho de Ministros 95/C350/0320, de 20 de dezembro de 1995. Portugal: Diário da República n.º 174/2003, Série I-B de 2003-07-30. Presidência do Conselho de Ministros; 2003 p. 4474–6.
56. European Medicines Agency. Legal framework: orphan designation [Internet]. [Citado a 24-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation#comment-37955>
57. Comissão Europeia. REGULAMENTO (CE) N.º 141/2000 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 16 de Dezembro de 1999. J Of da União Eur. 1999;3–9.
58. Comissão das Comunidades Europeias. Regulamento (CE) n.º 847/2000, de 27 de abril. J Of das Comunidades Eur. 2000;L(103):5–8.
59. European Medicines Agency. Orphan incentives [Internet]. [Citado a 27-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/orphan-incentives>
60. Stein D, Soni M. Early Access Programs Opportunities and Challenges for Real-World Data Collection. 2018;1–6.
61. Comissão Europeia. 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. J Of das Comunidades Eur 424/3. 2016;(Execution (UE) 2016/107):81.
62. European Medicines Agency. Procedural advice on appeal Procedure for Orphan Medicinal Product Designation. 2020;(June):1–13.
63. European Medicines Agency. Activities after designation - Marketing authorisation and market exclusivity [Internet]. [Citado a 26-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/orphan-designation/activities-after-orphan-designation>
64. European Medicines Agency. Annual reports on medicine development [Internet]. [Citado a 26-Fev-2020]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000343.jsp&mid=WC0b01ac058

- 061f018
65. Regulamento (CE) n.º726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004. 2004 p. 1–70.
 66. European Medicines Agency. Market exclusivity: orphan medicines [Internet]. [Citado a 27-Fev-2020]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001927.jsp&mid=WC0b01ac0580d71fbd
 67. Westermark K. Pharmaceutica Policy and Law 9. In: Press IOS, editor. 2007. p. 327–42.
 68. Safety F. Inventory of Union and Member State incentives to support research into, and the development and availability of, orphan medicinal products. 2015;45. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/orphanmp/doc/orphan_inv_report_20160126.pdf
 69. Wiest R, Neto GB, Cipriani F. The economics of Rare Diseases: incentives and regulation [Internet]. Vol. 5, Economic Analysis of Law Review. Brasília: Universidade Católica de Brasília – UCB; 2014. 69–98 p. Disponível em: http://www.mendeley.com/research/r-representation-pproach-c-onerving-e-arth-s-d-istinctive-e-coregions/?utm_source=desktop&utm_medium=1.13.3&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7B800f473b-56fd-4b7a-85aa-da6e9d27a1c1%7D
 70. Comissão Europeia. Regulamento (CE) n.º 2049/2005 da Comissão, de 15 de dezembro de 2005. REGULAMENTO (CE) N.º 2049/2005 DA COMISSÃO de 15 de Dezembro de 2005 Jornal Oficial da União Europeia; 2005 p. 329/4-329/7.
 71. Nicotera G, Sferrazza G, Serafino A, Pierimarchi P. The Iterative Development of Medicines Through the European Medicine Agency’s Adaptive Pathway Approach. *Front Med.* 2019;6(June):1–10.
 72. European Medicines Agency (EMA). Development support and regulatory tools for early access to medicines. 2016;44(March):1–4. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/development-support-regulatory-tools-early-access-medicines_en.pdf
 73. Comissão Europeia. REGULAMENTO (CE) N.º 507/2006 DA COMISSÃO de 29 de Março de 2006. Jornal Oficial da União Europeia; 2006 p. 92/6-92/9.
 74. Hemmings R. EMA Adaptive licensing: a tool concept for accelerated access to innovative medicines? In 2015. p. 23. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-european-medicines-agency-adaptive-licensing-tool-concept-accelerated-access-innovative_en.pdf
 75. Comissão Europeia. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001. J Of das Comunidades Eur [Internet]. 2001;L 311/67(6):5–35. Disponível em: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>

76. European Medicines Agenc. Compassionate use [Internet]. [Citado a 28-Fev-2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
77. Luz R da. Programa de Acesso Precoce e de Partilha de Risco em Oncologia [Internet]. Lisboa; Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/ricardo_da_luz_9632789985a9d792f81752.pdf
78. European Medicines Agency. Final report on the adaptive pathways pilot. 2016;44(July):1–23.
79. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines [Internet]. [Citado a 06-Mar-2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
80. Regulatory C, Block B. Orphan Drug Development Guidebook Building Block E101. 2011;
81. European Medicines Agency. Scientific advice and protocol assistance [Internet]. [Citado a 07-Mar-2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>
82. Blanc C, Bouygues C. Workshop with stakeholders on support to quality development in early access approaches Early Access Tools. In: Quality workshop - Regulatory tools to support early access [Internet]. European Medicines Agency; 2018. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-session-93-regulatory-tools-stakeholder-workshop-support-quality-development-early_en.pdf
83. Mariz S, Reese JH, Westermarck K, Greene L, Goto T, Hoshino T, et al. Worldwide collaboration for orphan drug designation. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(6):440.
84. Giannuzzi V, Conte R, Landi A, Ottomano SA, Bonifazi D, Baiardi P, et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–11.
85. Comissão Europeia. Proposta de Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho relativo à avaliação das tecnologias de saúde. 2018 p. 52.
86. Decreto-Lei n.º 115/2017 de 7 de setembro. Portugal: Diário da República n.º 173/2017, Série I de 2017-09-07; 2009 p. 36260–359.
87. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde IP. Deliberação n.º 80/CD/2017. Programa de acesso precoce a medicamentos (PAP) para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal [Internet]. Portugal; 2017. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1879017/Delibera%FF%FF%FF%FFo_80_CD_2017.pdf/46985c5a-ac69-4bdd-83f2-f678ef5afca6
88. Furtado C. Programa de Acesso Precoce e de Partilha de Risco- Conceitos e funcionamento | Perspetiva do Regulador. In: 9ª Jornadas de Farmácia Hospitalar [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2017. Disponível em:

- https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/claudia_furtado_20240178775a9d78ed7c8d9.pdf
89. Portaria n.º 270/2017. Portugal: Diário da República n.º 176/2017, Série I de 2017-09-12; 2017.
 90. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I. Deliberação n.º139 /CD/2014. Lisboa, Portugal: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, I.P; 2014 p. 12.
 91. European Medicines Agency. Spinraza [Internet]. [Citado a 07-Mar-2020]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spinraza#authorisation-details-section>
 92. Comissão Europeia. DECISÃO DE EXECUÇÃO DA COMISSÃO de 18.5.2020 que concede uma autorização condicional de introdução no mercado, ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, ao medicamento órfão “Zolgensma - onasemnogene abeparvovec” [Internet]. Comissão Europeia Comissão Europeia; 2020 p. 1–4. Disponível em: <https://ci.nii.ac.jp/naid/110004000229/>
 93. European Medicines Agency (EMA). Risdiplam for the treatment of spinal muscular atrophy. 2019;000(February).
 94. Hyry HI, Manuel J, Cox TM, Roos JCP. Compassionate use of orphan drugs. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2015;10(1):1–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0306-x>
 95. U.S. Food & Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals - Spinraza [Internet]. U.S. Food & Drug Administration. 2011 [Citado a 08-Mar-2020]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
 96. U.S. Food & Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals - Zolgensma [Internet]. U.S. Food & Drug Administration. 2014 [Citado a 08-Mar-2020]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
 97. Malarkey MA, WW B. BLA Approval. Fda [Internet]. 2019;1–7. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/126130/download>
 98. Kingdom U. Public summary of opinion on orphan designation for Antisense oligonucleotide targeted to the SMN2 gene for the treatment of 5q spinal muscular atrophy - PSO - 141-11. 2012;000(April). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/976-public-summary-opinion-orphan-designation-antisense-oligonucleotide-targeted-smn2-gene-treatment_en.pdf
 99. Orphan designation: Adeno-associated viral vector serotype 9 containing the human SMN gene, Treatment of spinal muscular atrophy. Case Med Res [Internet]. 2019;000(July). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1509-public-summary-opinion-orphan-designation-adeno-associated-viral-vector-serotype-9-containing_en.pdf

100. Unger E. ODE-I Decisional Memorandum; NDA 209531 – nusinersen [Internet]. Center For Drug Evaluation And Research. 2016. Report No.: Reference ID: 4033312. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/209531Orig1s000ODMemo.pdf
101. Grand View Research. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treatment Market Size, Share & Trends Analysis Report By Route of Administration (Oral, Intrathecal), By Treatment (Gene Therapy, Drug), By Disease Type, And Segment Forecasts, 2018 - 2025 [Internet]. San Francisco - California; 2018. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-spinal-muscular-atrophy-sma-treatment-market>
102. Fonseca DA, Amaral I, Pinto AC, Cotrim MD. Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. *Drug Discov Today* [Internet]. 2019;24(3):867–72. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.005>
103. ClinicalTrials.gov. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. 2020 [Citado a 13-Mar-2020]. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&flds=aby&Search=Apply&age_v=&gndr=&type=&rslt=
104. Coherent Market Insights. Spinal Muscular Atrophy Market– A Genetic Disorder Affecting Part of the Nervous System [Internet]. Seattle; 2018. Disponível em: <https://www.coherentmarketinsights.com/market-insight/spinal-muscular-atrophy-market-1920>
105. European Commission. Community Register of orphan medicinal products [Internet]. Public Health - Union Register of medicinal products. 2020 [Citado a 13-Mar-2020]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a
106. U.S. Food & Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. 2020 [Citado a 13-Mar-2020]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
107. GlobalData. Spinal muscular atrophy market across five growth markets in APAC will reach US\$2.5bn in 2028, says GlobalData [Internet]. London; 2019. Disponível em: <https://www.globaldata.com/spinal-muscular-atrophy-market-across-five-growth-markets-in-apac-will-reach-us2-5bn-in-2028-says-globaldata/>
108. Fortune Business Insights. Spinal Muscular Atrophy Treatment Market Size, Share & Industry Analysis, by Product (Nusinersen and Onasemnogen Abeparvovec), by Disease Type (Type 1 SMA, Type 2 SMA and others), by distribution channel (hospital pharmacies, retail pharmacies and others) [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/spinal-muscular-atrophy-treatment-market-100576>
109. Wilsdon T, Pistollato M, Ryan Lawlor. An evaluation of the economic and societal impact of the orphan medicine regulation Final report. 2017;(D):1–86.
110. Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One*. 2015;10(10):1–24.

111. Gutierrez L, Patris J, Hutchings A, Cowell W. Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015;10(1):19–22. Disponível em: ???
112. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal* [Internet]. 2018;21(5):493–500. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.004>
113. Falcão E. Pergunta nº 310/XII/4.^a de 17 de outubro de 2018, do Grupo Parlamentar do Bloco de Esquerda (BE) - Disponibilização e Comparticipação de fármaco para doentes com Atrofia Muscular Espinhal [Internet]. Lisboa; 2018. Report No.: Pergunta nº 310/XII/4.^a de 17 de outubro de 2018. Disponível em: <http://app.parlamento.pt/webutils/docs/doc.pdf?path=6148523063446f764c324679595842774f6a63334e7a637664326c75636d56785833426c636d6431626e52686379395953556c4a4c3342794d7a45774c58687061576b744e4331684c6e426b5a673d3d&fich=pr310-xiii-4-a.pdf&Inline=true>
114. Eurordis - Rare Diseases Europe. Access to orphan drugs [Internet]. Eurordis - Rare Diseases Europe. 2018 [Citado a 20-Mar-2020]. Disponível em: <https://www.eurordis.org/content/access-orphan-drugs>
115. OPSS. Saúde: Um Direito Humano. Relatório de Primavera 2019. Relatório Primav [Internet]. 2019;1–190. Disponível em: <http://opss.pt/wp-content/uploads/2019/07/RP2019.pdf>
116. Secretariat TC for OMP and the EMASS. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2011;10(May):341–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3445>
117. Menon D, Stafinski T, Dunn A, Wong-Rieger D. Developing a Patient-Directed Policy Framework for Managing Orphan and Ultra-Orphan Drugs Throughout Their Lifecycle. *Patient*. 2015;8(1):103–17.
118. TREAT-NMD SMA Europe. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. 2016;59.
119. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Branaplam for the treatment of spinal muscular atrophy. *Eur Med Agency* [Internet]. 2018;1–4. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2010-public-summary-opinion-orphan-designation-branaplam-treatment-spinal-muscular-atrophy_en.pdf
120. Jorge Mestre-Ferrandiz, Martina Garau PO and JS. Assessment of the Impact of Orphan Medicinal Products (OMPs) on the European Economy and Society September 2010. *OHE Consult Rep*. 2010;44(July):1–41.
121. Serviço Nacional de Saúde. Atrofia Muscular Espinhal [Internet]. 2019 [Citado a 04-Abr-2020]. Disponível em: sns.gov.pt/noticias/2019/03/28/atrofia-muscular-espinhal/

122. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde IP. Meio hospitalar - Monitorização do Consumo de Medicamentos - Novembro 2019. Lisboa; 2019.
123. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde IP. Meio hospitalar - Monitorização do Consumo de Medicamentos - Dezembro 2019 [Internet]. Lisboa; 2018. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3082402/dezembro/a5437f26-ce4b-5732-6972-ab3d589c984c?version=1.0>
124. HALMED - Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. Annual Report on Drug Utilisation for 2017 - Croatian Document [Internet]. HALMED - Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia. 2018 [Citado a 17-Abr-2020]. Disponível em: <http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/>
125. Socialstyrelsen. Läkemedelsförsäljning i Sverige – analys och prognos 2017–2019 [Internet]. 2017. Disponível em: www.socialstyrelsen.se
126. Zorginstituut Nederland. Monitor Weesgeneesmiddelen: kosten stijgen 9% per jaar [Internet]. 2019 [Citado a 01-Mai-2020]. Disponível em: <https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2019/11/22/monitor-weesgeneesmiddelen-kosten-stijgen-9-procent-per-jaar>
127. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10063):3017–26. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31408-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8)
128. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Nusinersen (ISIS 396443) in Infants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2013 [Citado a 03-Mai-2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01839656>
129. Committee for Medicinal Product for Human Use. Assessment Report Spinraza. Eur Med Agency [Internet]. 2017;44(April):117. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact%0Ahttp://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf
130. ClinicalTrials.gov. A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies. (SHINE) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2015 [Citado a 10-Mai-2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&draw=2>
131. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Safety and Tolerability of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA). (EMBRACE) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2015 [Citado a 10-Mai-2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02462759>
132. AveXis I. Phase I Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type

- 1 Delivering AVXS-101 [Internet]. Bannockburn; 2016. Report No.: AVXS-101-CL-101 (formerly AVXS-101). Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/52/NCT02122952/Prot_001.pdf
133. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2019;98:39–45. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005>
134. Novartis. Zolgensma® data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged eventfree survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing. *GlobeNewswire* [Internet]. 2020;1–8. Disponível em: [avaxis.com/news-releases/news-release-details/zolgensma-data-shows-rapid-significant-clinically-meaningful-benefit-in-SMA.html](https://www.avaxis.com/news-releases/news-release-details/zolgensma-data-shows-rapid-significant-clinically-meaningful-benefit-in-SMA.html)
135. AveXis I. Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 (STRIVE) [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2017 [Citado a 31-Mai-2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306277?cond=Spinal+Muscular+Atrophy&draw=2>
136. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther*. 2019;1164–76.
137. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723–32.
138. Shell R, Day JW, Chiriboga C, Crawford TO, Darras BT, Finkel RS, et al. AVXS-101 Gene Replacement Therapy (GRT) for Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): Pivotal Phase 3 Study (STRIVE) Update. 2019;3(Level 3):A2789–A2789.
139. Od EMA. Orphan Maintenance Assessment Report Zolgensma (adeno-associated viral vector serotype 9 containing the human SMN gene , onasemnogene abeparvovec) Sponsor : AveXis EU Limited. 2020;31(May).
140. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2016;26(11):754–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.002>
141. Novartis. AveXis data reinforce effectiveness of Zolgensma® in treating spinal muscular atrophy (SMA) Type 1 [Internet]. Novartis. 2019 [Citado a 09-Jun-2020]. Disponível em: <https://www.novartis.com/news/media-releases/avaxis-data-reinforce-effectiveness-zolgensma-treating-spinal-muscular-atrophy-sma-type-1>
142. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 2016;31(7):899–906.

143. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2019;29(11):842–56. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
144. Strauss KA, Swoboda KJ, Farrar MA, McMillan HJ, Parsons J, Krueger JM, et al. Onasemnogene abeparvovec gene-replacement therapy (GRT) in presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): SPR1NT study update. *J Neurol Sci*. 2019;405:268–9.
145. Perelman J, Soares M, Mateus C, Duarte A, Faria R, Ferreira L SP, Veiga P, Furtado C, Caldeira S, Teixeira MC SM. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde [Internet]. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde, I.P; 2019 p. 1–65. Disponível em: www.infarmed.pt
146. Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano E, et al. The economic impact and health-related quality of life of spinal muscular atrophy. An analysis across europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(16):1–12.
147. Phelps T. Magellan Rx Management - Medical Pharmacy Trend Report - Unlocking a decade of medical pharmacy growth [Internet]. 2019. Disponível em: <https://issuu.com/magellanrx/docs/mptr2019?fr=sMmE2MTk0MDI3Nw>
148. Tan H, Gu T, Chen E, Punekar R, Shieh PB. Healthcare Utilization, Costs of Care, and Mortality Among Patients With Spinal Muscular Atrophy. *J Heal Econ Outcomes Res*. 2019;6(3):185–95.
149. Pearson S, Thokala P, Stevenson M, Rind D. The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2019;25(12):1300–5. Disponível em: <https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2019.25.issue-12#page=6>
150. Group W, Forum P, Orphan I, Union E, Regulation E, Products OM, et al. Improving access to orphan medicines for all affected EU citizens. *Regulation*. 2007;1–7.
151. Aartsma-Rus A, Balabanov P, Binetti L, Haas M, Haberkamp M, Mitchell J, et al. Stakeholder collaboration for spinal muscular atrophy therapy development. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(4):264. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30041-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30041-8)
152. OMRGlobal. Global Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treatment Market Size, Share & Trends Analysis Report by Treatment Type (Gene Therapy and Medication), By Disease Type (Type I, Type II, Type III, and Type IV), Forecast 2019-2025 [Internet]. 2020. Disponível em: <https://www.omrglobal.com/industry-reports/spinal-muscular-atrophy-sma-treatment-market>

