

Ana Bompastor Figueiredo

Medicamentos Órfãos Na Europa Uma Perspetiva Sobre os Aspetos Regulamentares

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Bompastor Figueiredo

Medicamentos Órfãos Na Europa

Uma Perspetiva Sobre os Aspetos Regulamentares

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Bompastor Figueiredo, estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número de estudante de n.º 2008011419, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 10 de julho de 2015.

(Ana Bompastor Figueiredo)

AGRADECIMENTOS

É com enorme satisfação que no culminar do meu percurso académico expresso os meus mais profundos e francos agradecimentos, prestando a merecida homenagem a quem tornou os últimos anos possíveis:

À minha mãe, ao meu pai, ao meu irmão e restante família, pelo acompanhamento constante, apoio, confiança e carinho que sempre me deram.

Aos meus amigos, aqueles que se tornaram na minha família de Coimbra, acompanharam o meu percurso enquanto estudante e contribuíram para o meu crescimento enquanto pessoa.

Ao meu orientador, Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage, pelo auxílio, disponibilidade e orientação.

E a Coimbra, a cidade dos estudantes que ao longo destes anos se tornou também na minha cidade.

ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS	2
Resumo:.....	3
Abstract:.....	3
1. INTRODUÇÃO	4
2. ASPETOS REGULAMENTARES	6
2.1. Designação de medicamentos como medicamentos órfãos.....	8
2.2. Incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos	11
2.2.1. Económicos	11
2.2.1.1. Exclusividade de Mercado	11
2.2.1.2. Redução de taxas relacionadas com actividades regulamentares.....	12
2.2.2. Regulamentares ou de desenvolvimento	13
2.2.2.1. Autorização comunitária de introdução no mercado.....	13
2.2.2.2. Apoio à elaboração de protocolos	17
3. RESULTADO DA APLICAÇÃO DE POLÍTICAS ESPECÍFICAS.....	19
4. CONCLUSÃO	20
5. BIBLIOGRAFIA	22

LISTA DE ACRÓNIMOS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CE – Comunidade Europeia

CMO – Comité de Medicamentos Órfãos

EMA – European Medicines Agency

EM – Estados Membros

EUA – Estados Unidos da América

PME – Pequenas e Médias Empresas

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio

EU – União europeia

α -MSH – Hormona Estimuladora dos Melanócitos alfa

Resumo:

As doenças raras são patologias que na sua globalidade afetam milhões de pessoas em todo o mundo e que devido às suas características não são atrativas para a indústria farmacêutica, o que levou a uma situação deficitária no que diz respeito ao número de alternativas terapêuticas existentes. Para tentar contrariar esta falta de interesse vários países desenvolveram políticas específicas de apoio à investigação de medicamentos direcionados para o tratamento e diagnóstico destas patologias, os medicamentos órfão. Acompanhando a tendência atual, em 2000, a CE publicou o Regulamento (CE) N.º 141/2000, onde estabelece o estatuto de medicamento órfão e quais os incentivos a serem atribuídos aos promotores envolvidos no seu desenvolvimento. Ao longo desta dissertação tentar-se-á então compreender quais as políticas implementadas a nível europeu e qual o seu impacto no mercado dos medicamentos órfãos.

Abstract:

The rare diseases are pathologies that globally affect millions of people worldwide and that due to its characteristics aren't attractive to the pharmaceuticals companies, which led to a deficit of therapeutic alternatives. Trying to counteract this tendency several countries developed specific policies to support the investigation of medicines for the treatment and diagnostic of these pathologies, the so called orphan medicines. Following de current tendency, in the year 2000, the European Commission published the Regulation (EC) No 141/2000 that establishes the statute of orphan medicine and which incentives should be given to sponsors involved in their development. Throughout this essay we will try to understand which policies have been implemented in Europe and the impact for the orphan medicines market.

I. INTRODUÇÃO

As doenças raras são patologias caracterizadas por uma baixa prevalência numa determinada população. Embora os números que definem este tipo de doença variem nas diferentes zonas do globo, como será discutido mais à frente, a União Europeia estabelece que uma doença é considerada rara quando não afeta mais de 5 em 10 000 pessoas dentro da Comunidade¹.

As doenças que se definem como raras têm uma série de características comuns para além da sua prevalência: i) 80% destas doenças têm na sua génese bases genéticas²; ii) são doenças graves ou muito graves, crónicas, muitas vezes degenerativas e potencialmente fatais; iii) 50% das doenças manifestam-se na infância; iv) doentes com baixa qualidade de vida devido às características incapacitantes da doença; v) a falta de terapêutica e apoio psicossocial causa um grande stress psicológico nos doentes e nas suas famílias³.

Embora a prevalência de cada uma destas doenças seja baixa, o número de patologias que encaixam nesta definição é superior a 5000, indicando este valor que o número de doentes afetados possa ultrapassar os 30 milhões apenas na Europa⁴. Estes números refletem o paradoxo intrínseco às doenças raras³, que individualmente afetam um número baixo de indivíduos mas que na sua globalidade atingem uma fatia considerável da população mundial. A contagem atual, que só por si já é preocupante, tem tendência a crescer com 250 novas doenças a surgirem todos os anos. Este facto deve-se principalmente a um aumento constante do conhecimento da genómica e biologia das doenças, que leva a que doenças mais prevalentes sejam divididas em várias categorias de doenças raras.⁵

Fatores como falta de classificação adequada para a doença e dados de diagnóstico, assim como a falta de conhecimento dos profissionais de saúde no que diz respeito a estas doenças fazem com que os dados epidemiológicos referentes a estas patologias não estejam de acordo com a realidade, sendo difícil avaliar a real dimensão do problema⁶.

Tendo em conta os factos anteriormente referidos uma das principais preocupações das autoridades competentes é garantir que as doenças são reconhecidas, através da divulgação de informação adequada aos profissionais de saúde.¹ Desta forma pretende-se assegurar que o diagnóstico é feito de forma mais célere, evitando situações em que o intervalo de tempo entre o aparecimento da primeira sintomatologia e o diagnóstico correto pode variar entre os 5 e os 30 anos, período durante o qual os doentes são sujeitos a tratamentos e intervenções que pouco ou nada ajudam a melhorar o seu estado de saúde⁴.

A este problema acresce ainda o facto de existir uma escassez de alternativas terapêutica para este tipo de patologias. O número de doentes que sofrem de uma doença

rara em particular é tão baixo, e por isso o potencial de retorno financeiro para companhias farmacêuticas responsáveis pelo desenvolvimento de fármacos é reduzido,⁷ não existindo por isso interesse por parte destas em envolverem-se num processo longo, arriscado e que pressupõe um investimento financeiro elevado⁸.

Com vista a resolver este problema vários países têm vindo a instituir uma série de legislação e políticas específicas para atender à escassez de recursos para o tratamento e diagnóstico de doenças raras procurando estimular o seu desenvolvimento⁹. A União Europeia publicou a 16 de dezembro de 1999 o Regulamento (EC) No 141/2000 relativo aos produtos destinados a diagnosticar, prevenir ou tratar as condições que tão raramente ocorrem numa população que o lucro da sua comercialização não seria suficiente para cobrir todos os custos do seu desenvolvimento e produção. Estes produtos são então chamados de órfãos.¹⁰ Esta posição adotada pelo Parlamento Europeu seguiu-se ao exemplo de países como os EUA, que em 1983 criou a primeira legislação dedicada a medicamentos órfãos, o “Orphan Drug Act”, e do Japão, que em 1993 concebeu uma série de incentivos para o desenvolvimento de medicamentos órfãos¹¹.

Emboras as medidas implementadas pelas diferentes entidades regulamentares dos países supramencionados sejam diferentes, os objetivos por detrás de cada uma delas são partilhados, e pretendem garantir que princípios de justiça social, direitos humanos e igualdade sejam assegurados para toda a população. A escassez de recursos terapêuticos para os indivíduos que sofrem de uma doença rara contrariam estes princípios, e é com o intuito de colmatar estas diferenças no acesso a medicamentos que os governos têm feito um esforço no sentido de estimular as empresas farmacêuticas a investirem mais na investigação e desenvolvimento de produtos que preencham estas lacunas⁹.

Algo claro nas medidas adotadas relativas aos medicamentos órfãos é a obrigatoriedade de garantir que estes são desenvolvidos de forma a cumprirem com todos os critérios de segurança, qualidade e eficácia, para que os doentes afetados por doenças raras tenham acesso a cuidados de saúde concordantes com os seus direitos enquanto cidadãos e seres humanos. Assim o processo de avaliação e aprovação dos medicamentos rege-se pelos mesmos critérios de rigor que abrangem os restantes medicamentos destinados ao tratamento de doenças de maior prevalência¹⁰, ou seja, a sua comercialização é apenas possível após uma avaliação positiva da relação dos seus benefícios terapêuticos e dos riscos associados à sua administração, riscos estes que devem ser avaliados e definidos em relação aos doentes, à saúde pública e ao ambiente¹¹.

O desenvolvimento de medicamentos órfãos apresenta vários desafios devido às características especiais das doenças a que se destinam. O principal desafio com que se deparam as empresas que desenvolvem estes produtos é a demonstração da efetividade e segurança em doentes que sofrem de doenças raras.¹² Recrutar e assegurar a permanência de participantes em ensaios clínicos, principalmente quando as doenças em causa são progressivas, degenerativas, ou fatais constitui um problema difícil de ultrapassar para a empresa que promove os estudos¹³. Quando a isto acrescentamos a baixa prevalência das doença em estudo na população, torna-se uma tarefa árdua conseguir o número e perfil de doentes adequados para realizar o estudo.

Tendo estes factos em consideração nem sempre é possível a realização de ensaios clínicos randomizados, controlados, com dupla ocultação, que tradicionalmente são os estudos que produzem a melhor evidencia científica quando se está a avaliar um determinado tratamento.¹² Procurando resolver este problema *guidelines* específicas foram desenvolvidas atendendo às necessidades especiais destas populações e desenhos de estudo alternativos foram adaptados de forma a melhor preencherem os requisitos necessários para gerar a evidência adequada e com o poder estatístico necessário a constituírem prova de eficácia e segurança dos medicamentos a serem estudados¹⁴⁻¹³.

2. ASPETOS REGULAMENTARES

Com a emergência das políticas relativas à obrigatoriedade da elaboração de estudos que assegurassem a efetividade e segurança dos medicamentos após a tragédia da talidomida da década de 60 do século XX, os custos de desenvolvimento dos medicamentos aumentou consideravelmente, levando a que a indústria farmacêutica minimizasse o risco de investimento neste processo ao apostar em terapêuticas destinadas ao tratamento de patologias que atingissem uma grande fatia da população¹⁵. Esta mudança no método de desenvolvimento de medicamentos fez com que medicamentos com vista ao tratamento de doenças com baixa prevalência na população deixassem de ser atrativos para a indústria, uma vez que a sua comercialização não traria retorno suficiente para cobrir os custos de desenvolvimento¹⁰.

“Os doentes que sofrem de doenças raras devem ter direito a terapêuticas de qualidade idêntica à das oferecidas aos restantes doentes; importa portanto incentivar a indústria farmacêutica a investigar, desenvolver e introduzir no mercado medicamentos adequados.”¹⁰ Foi com este objetivo que Parlamento Europeu publicou o Regulamento (CE) n.º 141/2000, seguindo o exemplo dos EUA e do Japão que já anteriormente tinham

instituído políticas próprias relativas aos medicamentos órfãos. Apesar das medidas adotadas em cada uma das regiões não serem exatamente iguais (Tabela I) o intuito é o mesmo em todas elas: estimular a pesquisa e desenvolvimento de produtos destinados ao diagnóstico e tratamento de doenças raras.

	EU	EUA	Japão
Legislação relevante	Regulamento (CE) N.º 141/2000	Orphan Drug Act de 1983 e alterações	Lei 145 – 10 de Agosto de 1960 (revista em 1993)
Definição de “Doença rara”	Doença que põe a vida em perigo ou que é cronicamente debilitante e afete até 5 em 10 000 pessoas	Doença que afete até 200 000 doentes nos EUA	Doença que afete até 50 000 no Japão
Exclusividade de mercado	10 anos (com possível redução para 6 anos)	7 anos	10 anos
Término da exclusividade de mercado para produto similar	Superioridade clínica e medicamento não similar/ Titular de AIM do MO original não consegue fornecer quantidades suficientes/ Existe consentimento do titular de AIM ao segundo requerente		----
Processo de avaliação do pedido de AIM	Promotor pode solicitar avaliação rápida		Avaliação rápida
Redução de taxas no pedido de AIM	Sim	Sim	Redução do imposto (16%)
Aconselhamento científico	Sim	Sim	Sim
Incentivos especiais para PME's	Sim	Sim	----
Aconselhamento regulamentar	Sim	Sim	Sim

Tabela I – Incentivos dados por diferentes países ao desenvolvimento de medicamentos órfãos⁹.

2.1. Designação de medicamentos como medicamentos órfãos

Segundo os regulamentos existentes na comunidade europeia relativos aos medicamentos órfãos, para um determinado promotor do desenvolvimento de um medicamento ter acesso aos incentivos destinados aos medicamentos órfão deve submeter um pedido para designação do medicamento em causa como medicamento órfão antes da submissão do pedido de AIM⁹.

Desde que o Regulamento (CE) 141/2000 entrou em vigor 2127 pedidos de designação de medicamentos órfãos foram submetidos ao CMO dos quais 1430 receberam um parecer positivo, e a respectiva designação de medicamento órfão¹⁶.

A designação de medicamento órfão obedece a critérios específicos a que os candidatos devem obedecer e para os quais devem apresentar documentação de suporte que comprove as alegações feitas. Assim o Regulamento (CE) N.º 874/2000 estabelece as modalidades de aplicação dos critérios de designação dos medicamentos como medicamentos órfãos¹⁷ que foram previamente descritos no Regulamento (CE) 141/2000.

Os critérios a serem comprovados pelo promotor são então:

- i) demonstrar que o medicamento em causa se destina ao diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma patologia na Comunidade que ponha a vida em perigo ou seja cronicamente debilitante e que afecte até 5 pessoas em 10 000 no momento em que o pedido é apresentado, ou que caso não preencha o critério da prevalência, comprove que é pouco provável que sem incentivos, a comercialização desse medicamento na Comunidade possa gerar receitas que justifiquem o investimento necessário;
- ii) demonstrar que não existe qualquer método satisfatório de diagnóstico, prevenção ou tratamento para a patologia que tenha sido autorizado na comunidade ou, caso exista, que o medicamento em questão oferece um benefício significativo àqueles que sofram da patologia¹⁰.

O processo de avaliação de um pedido de designação de medicamento órfão é feito no prazo máximo de 90 dias (Diagrama 1), não podendo este período ser alargado para resolver problemas como falta de informação ou outros problemas que possam ser encontrados no pedido submetido pelo promotor. Para evitar situações como esta os promotores são aconselhados a solicitarem uma reunião pré-submissão, que serve para estes colocarem ao CMO qualquer dúvida relativa ao processo de submissão, garantindo assim que o pedido é apresentado da forma mais completa possível, respondendo a todos os requisitos necessários para que lhe seja atribuído um parecer positivo.

Um ponto importante do pedido de designação de um medicamento como medicamento órfão é a prova de plausibilidade médica, ou seja, o promotor deve provar, através de estudos pré-clínicos ou clínicos preliminares que o produto que está a desenvolver tem como indicação o tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma doença rara¹⁸. Esta prova, devido à fase precoce em que o pedido de designação se efetua, nem sempre é fácil, e os critérios do tipo de estudo apresentados como prova não são rígidos, sendo cada caso avaliado individualmente como passará a ser exemplificado.

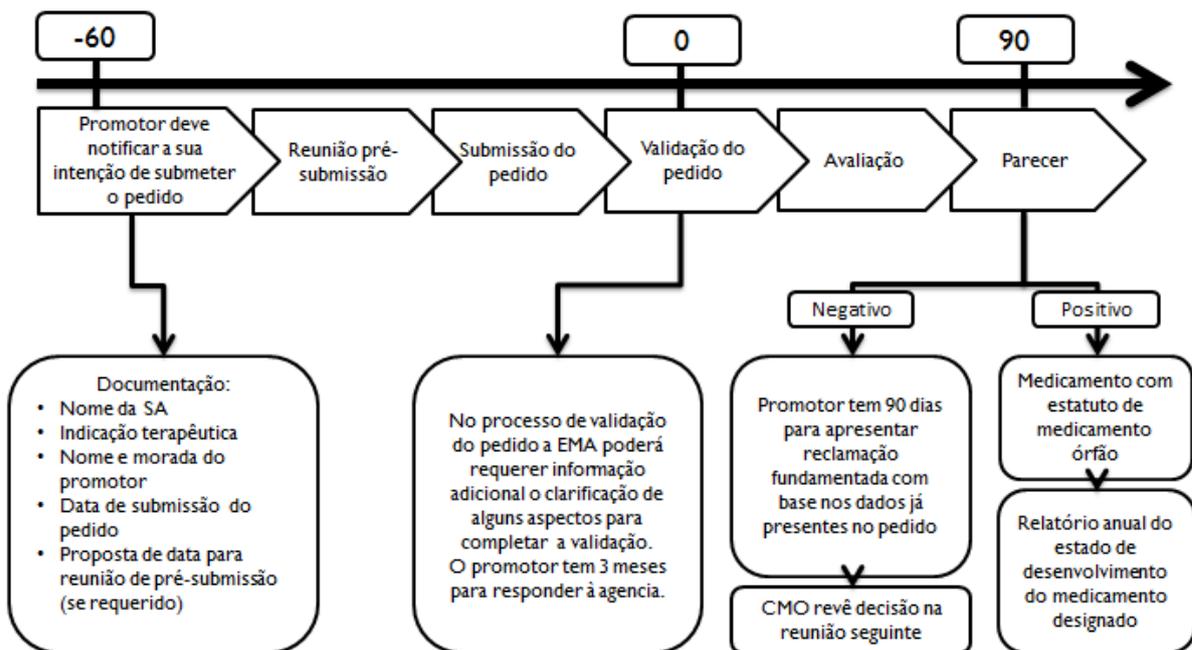


Diagrama I – Procedimento de pedido de designação de medicamento órfão: linha temporal (em dias) das diferentes etapas exigidas aos promotores que desejam que seja atribuída a designação de medicamento órfão ao medicamento que estão a desenvolver^{10,18,38}.

O Naproxinod é um medicamento destinado ao tratamento da distrofia muscular de Duchenne, uma doença rara que afeta aproximadamente 26 000 pessoas na UE¹⁹, e que se caracteriza pelo enfraquecimento, perda e degeneração muscular progressiva. Os indivíduos que sofrem desta patologia muito frequentemente precisam de uma cadeira de rodas antes dos 12 anos de idade e suporte respiratório devido à redução da capacidade pulmonar. A esperança média de vida dos doentes afetados pela distrofia muscular de Duschenne é de 25 anos²⁰.

Em 2013 foi atribuído pelo CMO ao Naproxinod o estatuto de medicamento órfão com base em estudos pré-clínicos feitos em modelos animais válidos e em que os *endpoints*

do estudo se mostraram relevantes para justificar a intenção de tratar a distrofia muscular de Duchenne¹⁹.

Em casos como o anterior, a relevância dos modelos e dos *endpoints* estudados é fundamental, e deve ser demonstrado que estes mimetizam tanto quanto possível as características da doença que se pretende tratar. Por esta razão a atribuição de designações atribuídas baseadas em ensaios *in vitro* exclusivamente é rara, sendo apenas possível quando se trata de um fármaco pertencente a uma classe de medicamentos bem conhecida, destinado a tratar uma patologia bem caracterizada²⁰.

Embora a plausibilidade médica possa ser demonstrada apenas com base em estudos pré-clínicos, a suposições feitas relativamente ao medicamento podem ser minimizadas se na submissão do pedido de designação estiverem incluídos estudos clínicos preliminares¹⁸. Nesta situação o debate é feito tendo em consideração a população incluída no estudo, e como é que esta é representativa da doença em questão, quais são os outros tratamentos existente que podem ser administrados aos doentes, o desenho do estudo e mais especificamente a existência de controlos, os *endpoints* avaliados e a relevância dos resultados observados nos doentes tratados²⁰.

Ao Anticorpo monoclonal humano anti interleucina 13 humana foi concedida a designação de medicamento órfão em 2013, após a submissão de um pedido que incluía dados de um ensaio clínico fase I concluído e de um ensaio fase II ainda a decorrer²¹. A investigação a ser feita tinha como objetivo comprovar a utilidade deste anticorpo no tratamento da esofagite eosinofílica, uma doença inflamatória do esófago caracterizada pela infiltração significativa e isolada da mucosa esofágica por eosinófilos²² e que afeta cerca de 5 em cada 10000 pessoas na UE²³. A investigação clínica feita até à data da submissão demonstrava uma resposta histológica e diminuição dos sintomas tanto em adultos como na população pediátrica tratados com o produto em estudo, resultados estes que se mostraram suficientes para a atribuição do estatuto de medicamento órfão pelo CMO²⁰.

Assim, e tendo em consideração as características especiais das doenças raras, compreende-se que apenas com uma avaliação individual de cada um dos casos seja possível atribuir a designação de medicamento órfão, não sendo possível definir critérios rígidos relativos ao tipo de estudos que são apresentados, mas mantendo sempre a exigência de que os modelos utilizados fazem a melhor mostra possível da aplicabilidade de cada um dos medicamentos a doenças raras.

2.2. Incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos

Depois do medicamento obter a designação de medicamento órfão passa a ter acesso a uma série de incentivos que visam apoiar a investigação e desenvolvimento de medicamentos destinados ao diagnóstico, prevenção ou terapêutica de doenças raras¹⁰. Os incentivos disponíveis para os medicamentos designados como órfãos na UE podem ser divididos em duas categorias base¹¹:

2.2.1 Económicos

2.2.1.1 Exclusividade de Mercado

Um medicamento órfão ao qual seja concedida uma AIM na UE passa a gozar de um regime de exclusividade durante um período de 10 anos. Por exclusividade entende-se que durante este período a CE e os EM se abstêm de aceitar qualquer outro pedido de AIM, ou conceder AIM ou dar seguimento a um pedido de extensão de uma AIM já existente relativamente a um medicamento similar com a mesma indicação terapêutica. No entanto este período pode ser reduzido para 6 anos, se ao fim de 5 anos no mercado for demonstrado que os critérios que lhe atribuíram a designação de medicamento órfão deixam de se verificar, ou seja, um medicamento ao qual tenha sido concedida a designação de medicamento órfão baseado no argumento que este não geraria receitas suficientes para justificarem o seu investimento perderá a exclusividade de mercado se for provado após a avaliação a comercialização deste gera na verdade lucro suficiente².

Existem no entanto três situações em uma AIM pode ser concedida a um medicamento similar com a mesma indicação terapêutica: i) quando o titular de AIM do medicamento original tiver dado o seu consentimento ao segundo requerente; ii) quando o titular de AIM não tiver capacidade de fornecer quantidades suficientes do medicamento para satisfazer as necessidades dos doentes; iii) o segundo requerente conseguir demonstrar que o medicamento similar apresenta vantagem em termos de segurança, eficácia ou noutros parâmetros clinicamente relevantes¹⁰. Neste contexto entende-se por medicamento similar um medicamento com uma ou mais substâncias ativas idênticas ou com as mesmas características estruturais moleculares principais e que atue através do mesmo mecanismo às contidas num medicamento órfão autorizado, destinado à mesma indicação terapêutica¹⁷.

A exclusividade do medicamento no mercado é um dos incentivos mais aliciantes para as empresas a desenvolver medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, uma vez que assegura que durante os 10 anos em que vigora, a probabilidade de outro

medicamento similar ser introduzido no mercado é muito baixa, devido às restrições anteriormente descritas, sendo assim a mais provável conseguir o retorno do investimento feito para o desenvolvimento do produto. É importante distinguir a exclusividade atribuída aos medicamentos órfãos da proteção assegurada pelas patentes nos medicamentos inovadores. Embora as patentes protejam a novas entidades moleculares, apenas são atribuídas quando se trata de um produto inovador, enquanto a exclusividade concedida aos medicamentos órfãos, não tem este fator como requisito¹⁵. Exemplo disto é o cetoconazol que embora já seja utilizado há muitos anos no tratamento de infeções fúngicas em várias formas farmacêuticas foi recentemente aprovado pela EMA um medicamento órfão que tem este fármaco como princípio ativo e que se destina ao tratamento do Síndrome de Cushing²⁴. Outra diferença importante para os dois tipos de protecção é o seu início, ou seja, enquanto a protecção garantida pela patente começa a partir do momento em que esta é concedida, o que significa que muitos dos anos de “exclusividade” de que o medicamento poderia usufruir são passados quando o medicamento está ainda em fase de desenvolvimento e ainda não tem concedida AIM, no caso da exclusividade de mercado concedida aos medicamentos órfãos esta só entra em vigor a partir do momento em que é concedida uma AIM ao medicamento¹⁵. Tendo em conta os fatos apresentados, compreende-se então o porquê de este incentivo ser tão aliciante para as empresas.

2.2.1.2. Redução de taxas relacionadas com actividades regulamentares

O Artigo 7.º do Regulamento (CE) N.º 141/2000 refere uma contribuição atribuída anualmente pela CE que tem como destino a compensação do não pagamento total ou parcial das taxas estipuladas pelo Regulamento (CEE) N.º 2309/93, posteriormente revisto e substituído pelo regulamento CE N.º 726/2004^{10,25}. Este não pagamento refere-se então à isenção parcial ou total atribuída aos promotores do desenvolvimento de medicamentos órfão das taxas relacionadas com a AIM dos medicamentos órfãos (Tabela2).

Entre as reduções atualmente em vigor, as que são de grande relevância do ponto de vista do CMO são aquelas que abrangem as taxas referentes ao apoio à elaboração de protocolos. Este apoio dado às empresas responsáveis pelo desenvolvimento de medicamentos órfãos é fundamental para que o resultado do desenvolvimento seja positivo, para que daí surjam de forma mais célere produtos uteis para os doentes que sofrem de doenças raras²⁶.

Redução de taxas para medicamentos com designação de medicamento órfão autorizados na EU

Procedimento/ Serviço	Promotor	Percentagem da redução
Apoio à elaboração de protocolos	PME's em todo o apoio	100%
	Não-PME' para apoio relativo a produtos não pediátricos	75%
	Não-PME's para apoio relativo a produtos pediátricos	100%
Fiscalização pré-AIM Submissão inicial de AIM	Todos os promotores	100%
	PME	100%
	Não-PME	10%
Submissão pós AIM e taxa anual, no primeiro anos após a concessão da AIM	PME	100%

Tabela 2 – Adaptado de: Executive director's decision on fee reductions for designated orphan medicinal products. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Desde que as políticas relativas os medicamentos órfão foram implementadas algumas alterações foram feitas relativas às reduções aplicadas, uma delas foi a redução de taxas relativas a atividades pós-AIM que foram limitadas para todos os promotores com exceção das PME's. Esta exceção está de acordo com as novas políticas implementadas na CE relativas a estas empresas, que têm como objetivo apoiar o seu crescimento²⁵.

2.2.2. Regulamentares ou de desenvolvimento

2.2.2.1. Autorização comunitária de introdução no mercado

Um medicamento designado como medicamento órfão quando faz a submissão do pedido de AIM fá-lo através do procedimento centralizado, ou seja, caso o pedido após avaliação seja aprovado, o medicamento em causa terá uma AIM valida em todos os países da UE¹⁰. A possibilidade de acesso a este tipo de procedimento é um incentivo valioso para as empresas, uma vez que vêm assim o acesso ao mercado de um grande número de países facilitado, contribuindo para o seu crescimento e desenvolvimento.

Nos primórdios da implementação das políticas relativas aos medicamentos órfãos esta submissão através do procedimento centralizado era opcional, o que gerou situações em que apenas fatias da população tinham acesso a um determinado medicamento, sendo que o objetivo de aumentar as alternativas terapêuticas para os indivíduos que sofriam de doenças raras na europa poderia não ser conseguido de forma uniforme²⁶. Com a entrada em vigor do regulamento (CE) 726/2004 a submissão através do procedimento centralizado deixou de ser opcional e passou a ser obrigatório, sendo assim eliminado um fator que

poderia levar a uma desigualdade no acesso aos cuidados de saúde de doentes nos diferentes países pertencentes à UE¹⁷.

Como já foi referido anteriormente, o pedido de designação de um medicamento como órfão pode ser introduzido em qualquer fase do desenvolvimento do medicamento, por isso mesmo uma parte essencial de avaliação do pedido de AIM é demonstrar que os critérios que conferiram a designação ao medicamento ainda são válidos.

O processo que leva à introdução no mercado de um medicamento órfão pode ser complicado pelas diversas características especiais destes medicamentos, principalmente no que diz respeito à dificuldade que em alguns casos existe de gerar dados clínicos completos devido à raridade e desconhecimento fisiopatológico das patologias. É por isso que muitos medicamentos órfãos chegam ao mercado com AIM's em circunstâncias excepcionais ou, mais raramente com Autorização condicional de introdução no mercado (Gráfico 1).

AIM em circunstâncias excepcionais:

O regulamento (CE) 726/2004 prevê que a um medicamento seja atribuída AIM em circunstâncias excepcionais. Esta só pode ser concedida por razões objetivas e comprováveis e se se incluir nos motivos inumerados na Directiva 2001/83/CE²⁵. Esta directiva que estabelece o código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, refere então que se o requerente do pedido de AIM não for capaz de fornecer

dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização, para uma determinada indicação terapêutica motivado por razões como: “o produto em questão estar indicado em situações tão raras que se não pode esperar que o requerente forneça dados completos, ou de não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos, ou de a recolha de tal informação se não coadunar com princípios geralmente aceites de deontologia médica”²⁷. Como é fácil de compreender os critérios anteriormente descritos encaixam com facilidade nos medicamentos que se destinam ao tratamento de doenças raras, razão pela qual 13 dos 22 medicamentos atualmente aprovados com AIM em circunstâncias excepcionais são medicamentos órfãos²⁸.

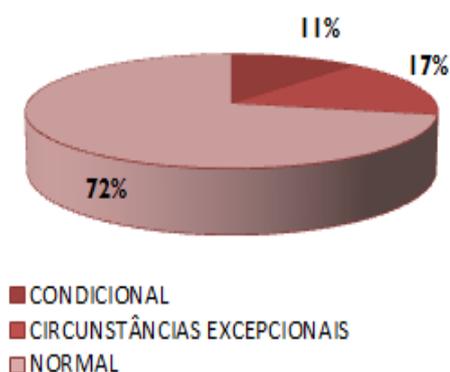


Gráfico 1 – Tipos de AIM atribuídas aos medicamentos órfãos comercializados actualmente na UE²⁸.

Um exemplo de um medicamento aprovado desta forma é o Scenesse[®], um medicamento destinado ao tratamento da Protoporfiria eritropoiética, uma doença com uma prevalência estimada de 0,9/100 000 indivíduos na UE^{2,3}. A Protoporfiria Eritropoietica é uma doença autossómica dominante que se caracteriza por uma mutação na enzima ferroquelatase, inserida na biossíntese da porfirina, e que leva a uma acumulação nos tecidos de protoporfirina IX, resultando esta aglomeração numa intolerância absoluta ao sol, por absorção das radiações da luz visível pela molécula, que resulta na libertação de ROS e num consequente processo inflamatório. Este processo faz com que os doentes, quando expostos à luz solar, experimentem uma sintomatologia de dor intensa com consequente eritema e edema. O Scenesse[®] um implante que tem na sua constituição Alfamelanotide, uma molécula análoga da α -MSH, que estimula a produção do pigmento eumelanina, que vai bloquear a penetração da luz solar nas células, tendo como resultado uma maior tolerância dos doentes à radiação²⁹.

Ao Scenesse[®] foi concedido o estatuto de medicamento órfão em 2008 e atribuída AIM em circunstância excecionais na UE a 22 de dezembro de 2014. Este estatuto deve-se ao facto de os dados apresentados pela empresa responsável pelo desenvolvimento do medicamento relativos à sua eficácia não estarem completos, justificando-se esta situação pela raridade da patologia, no entanto os estudos efetuados até à altura do pedido de AIM demonstraram um benefício significativo para os doentes³⁰.

A falta de dados existentes aquando da atribuição de uma AIM em circunstâncias excecionais pressupõe a implementação de protocolos específicos pós-AIM que assegurem que a pesquisa no que diz respeito ao medicamento aprovado continua a ser feita. Assim no pedido de AIM o promotor deve incluir um Plano de Gestão de Risco e um programa de estudos a serem realizados que irão auxiliar na reavaliação da relação risco/benefício. Esta reavaliação deverá ser feita anualmente de forma a compreender se a relação benefício/risco continua a justificar a AIM concedida.

Uma ressalva que é feita em relação à AIM em circunstâncias excecionais é o facto de é que qualquer medicamento, incluindo um medicamento órfão, apenas é elegível para este tipo de autorização se preencher os requisitos estabelecidos na Directiva 2001/83/CE, e que por isso mesmo o estatuto de medicamento órfão é independente dos critérios em consideração para a atribuição de uma AIM em circunstâncias excecionais³¹.

Autorização condicional de introdução no mercado:

A autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos de uso humano foi criada com o objectivo de permitir a entrada no mercado de medicamentos que por se destinarem ao tratamento, à prevenção ou diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente mortais, ou se destinam a situações de emergência em resposta a ameaças à saúde pública ou ao tratamento de doenças raras tornam a sua aprovação necessária sem que os dados de investigação clínica estejam completos. No entanto apesar da parte clínica do *dossier* de introdução no mercado não estar completa, deverá ser comprovada uma relação benefício risco positiva baseada nos estudos pré-clínicos ou farmacêuticos existentes e deverá ser assumido o compromisso que os estudos em falta serão efectuados para que possam ser esclarecidas as dúvidas existentes relativas à qualidade segurança e eficácia do medicamento³².

É importante distinguir este tipo de AIM da AIM em circunstâncias excepcionais que por factos relacionados com o medicamento ou patologia a que se destina não se espera que o dossier seja completado. Por seu lado a autorização condicional pressupõe que a informação precoce do desenvolvimento do medicamento que demonstrou a relação benefício/risco positiva seja posteriormente comprovada por estudos mais completos, e que levarão a uma AIM não sujeita a obrigações específicas³¹. Assim a autorização condicional é válida por apenas um ano, sendo após este período sujeita a uma nova avaliação com base nos dados dos estudos efectuados pelo promotor durante esse intervalo de tempo.

À semelhança da AIM em circunstâncias excepcionais o número de medicamentos aprovados com uma autorização condicional é baixa, sendo que a maioria destes são medicamentos que formam designados órfãos. Um dos medicamentos nesta circunstância é o Votubia[®] utilizado no tratamento de doentes que sofrem de Esclerose tuberosa, uma doença genética autossómica dominante rara (prevalência de 8,8/100 000²³) que se caracteriza pelo crescimento de tumores benignos em vários órgãos, incluindo o cérebro, rins, pele, olhos coração e fígado. O mecanismo de ação deste medicamento, que tem como princípio ativo o Everolimus, passa pela inibição da mTOR, uma cinase responsável pela regulação da síntese proteica, crescimento celular e metabolismo. Os doentes que sofrem desta patologia apresentam uma mutação nos genes responsáveis pela regulação desta cinase, o que leva a uma atividade aumentada da cinase e à consequente proliferação e crescimento celular exacerbado³³.

Tendo em conta a situação especial da sua AIM, o Votubia[®], desde a sua aprovação a 2 de Setembro de 2011 já passou por três processo de renovação, em cada um dos quais

houve uma reavaliação da relação benefício/risco, que se mostrou favorável em cada uma delas, no entanto ainda não estão reunidas informações suficientes para que a autorização condicional de introdução no mercado seja deixada de estar sujeita a um protocolo especial de avaliação³⁴.

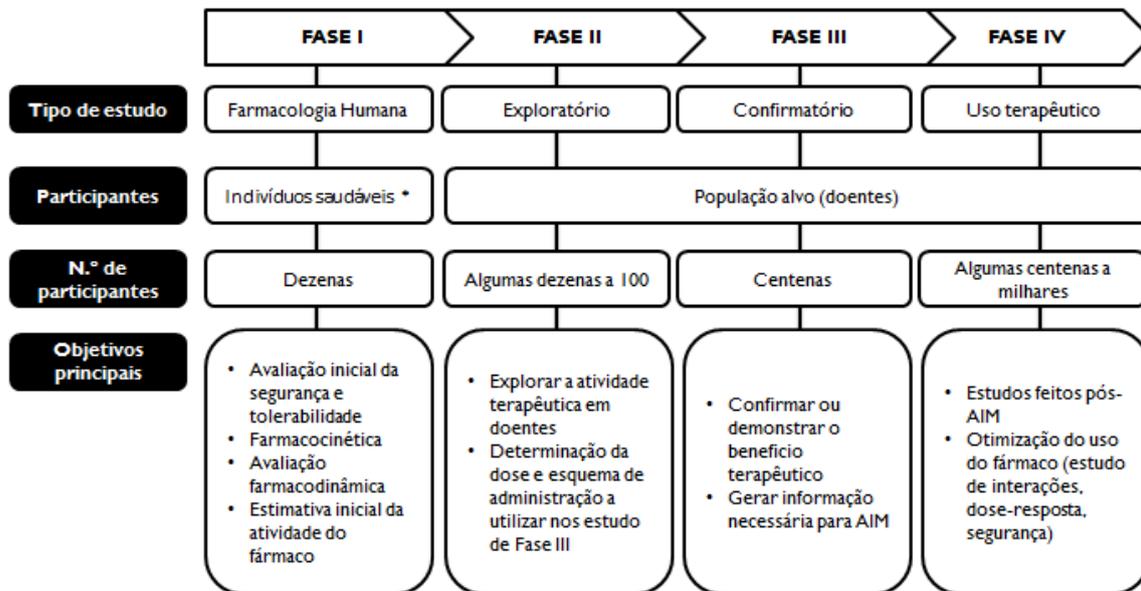
2.2.2.2. Apoio à elaboração de protocolos

O acesso ao apoio para a elaboração de protocolos de forma gratuita é um forte incentivo dado pela EMA para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, principalmente no que se refere às PME's. Este apoio tem por objetivo permitir aos promotores do desenvolvimento destes medicamentos a colocação de questões relativas à qualidade, aspetos do desenvolvimento pré-clínico e clínico, nomeadamente problemas relativos ao desenho do ensaio, por forma a garantir que os ensaios realizados preencham os requisitos regulamentares para que seja demonstrada a eficácia e segurança do fármaco⁷.

O diálogo que é promovido pela EMA com os promotores tem como principal objetivo garantir que existe uma troca de informação e de conhecimento sustentada e aumento da taxa de pedidos de AIM com parecer positivo, para que a investigação a ser feita resulte de facto num aumento de alternativa terapêuticas para os doentes a sofrerem de doenças raras.

Uma parte essencial do apoio dado pela EMA é o aconselhamento relativo ao planeamento de ensaios clínicos. Como já foi referido muitas doenças raras afectam apenas algumas centenas de doentes ou menos, tornam a realização de ensaios clínicos com amostras correspondentes a centenas de doentes impossível¹⁴. Assim a abordagem tradicionalmente adotada no desenvolvimento clínico de medicamentos não destinados ao tratamento de doenças raras (Diagrama 2) torna-se num desafio muitas vezes impossível de contornar.

Prova disto é o facto de a maioria dos pedidos de apoio à elaboração de protocolos ser relativa ao desenvolvimento clínico do medicamento, principalmente no que diz respeito aos ensaios de fase III²⁶. Os ensaios de fase III constituem um ponto essencial no desenvolvimento clínico, isto porque é durante esta fase que se irá gerar informação suficiente para definir o futuro uso terapêutico do medicamento e a partir da informação recolhida durante esta fase que as autoridades e regulamentares vão avaliar a segurança do produto aquando da submissão de AIM¹¹.



*na maioria dos casos

Diagrama 2 – Fases de desenvolvimento e tipos de estudos normalmente feitos na parte clínica do desenvolvimento de um medicamento de uso humano³⁹.

No caso das doenças raras torna-se importante compreender que embora as diferentes fases de ensaios clínicos e a forma como são conduzidos sejam fundamentais para uma correta avaliação de todos os factores relacionados com o medicamento, que por isso mesmo preencham critérios específicos no que diz respeito à sua organização, estes critérios nem sempre são rígidos, e devem ser interpretados e adaptados a cada caso específico. A “GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS ” trata este problema, constituindo um conjunto de normas orientadoras para os promotores que pretendem desenvolver medicamentos órfãos, e que constitui também uma base para o aconselhamento feito pelo CMO¹⁴.

Um exemplo da flexibilidade anteriormente referida está descrito no “REFLECTION PAPER ON METHODOLOGICAL ISSUES IN CONFIRMATORY CLINICAL TRIALS PLANNED WITH AN ADAPTIVE DESIGN ”, onde se refere a possibilidade da elaboração de ensaios clínicos combinando a fase II e III, em substituição da estratégia tradicional, onde são feitos dois ensaios distintos (um segundo ensaio de fase II seguido de um ensaio de fase III). Este ensaio poderá ser elaborado se já existir uma dose terapêutica bem estabelecida, e a população que constitui os ensaios de fase II seja similar aquela que deveria ser incluída na fase III³⁵.

Assim compreende-se o porque de o apoio dado à elaboração de protocolos ser fundamental, uma vez que a complexidade destas doenças, assim como a sua raridade tem influencia em vários momentos do desenvolvimento do medicamento, sendo por isso essencial assegurar que todos os esforços são feitos para que o medicamento desenvolvido

preencha todos os critérios de segurança e eficácia exigidos a todos os medicamentos de uso humano^{36,26}.

3. RESULTADO DA APLICAÇÃO DE POLÍTICAS ESPECÍFICAS

Dos 1430 medicamentos que receberam a designação de medicamento órfão a apenas 100 foram concedidas AIM¹⁶. Embora esta diferença nos números pareça muito grande, é preciso ter em consideração que, como já foi referido, a designação de medicamento órfão é feita numa fase muito precoce do desenvolvimento do medicamento, o que pode significar 10-12 anos de estudos ainda sejam necessários para que o medicamento esteja pronto a ser aprovado. Durante este período, os estudos feitos no que diz respeito à eficácia e segurança do medicamento podem demonstrar que este, por uma série de motivos, não preenche os requisitos necessários para que possa ser disponibilizado à população que se propôs a tratar².

Fazendo uma análise do tipo de medicamentos aprovados desde que foram aprovados os regulamentos relativos aos medicamentos órfãos é possível ter uma perspetiva sobre as áreas que mais beneficiaram destas políticas. Tendo por base dados disponibilizados pela EMA, é possível concluir que a área que se destina ao tratamento doenças oncológicas constitui a maior fatia (40%) de medicamentos órfãos aprovados até ao final de 2014¹⁶. Este facto sugere que embora as políticas adotadas tenham o objetivo de estimular o tratamento de doenças raras, a verdade é que estas também promovem o desenvolvimento de terapias que podem ser aplicadas os problemas oncológicos mais vulgares, tendo por isso um duplo efeito positivo⁵.

Outro ponto importante desta análise feita pela EMA é o facto de a maior fatia (48%) de medicamento aprovados até à data se destina ao tratamento de doenças que afetam 1 pessoa ou menos em cada 10 000¹⁶. Este resultado demonstra a real necessidade dos incentivos para o desenvolvimento de medicamento órfão, uma vez que na maioria dos casos, doenças com este tipo de prevalência nunca seriam vistas pela indústria como objeto de investigação, pelas várias razões já anteriormente referidas.

Ainda a destacar nas políticas implementadas, é a inclusão de apoios específicos para as PME's, em linha com as políticas implementadas a nível europeu, com o objetivo de estimularem o seu crescimento e incentivar a inovação. O apoio à elaboração de protocolos é um incentivo importante para estas empresas, que muitas vezes têm pouca experiência no mercado farmacêutico, e por isso mesmo estão mais susceptíveis a cometer erros que podem ser corrigidos quando existe um apoio externo de uma entidade como a EMA, com

que colaboram especialistas das mais diversas áreas relacionadas como o medicamento e o seu desenvolvimento.

Uma crítica apontada aos incentivos dados ao desenvolvimento de medicamentos órfãos é a possibilidade de a exclusividade de mercado atribuída a estes produtos durante 10 anos criar situações de monopólio em algumas áreas terapêuticas. No entanto um estudo feito com o objetivo de estabelecer se a exclusividade de mercado reduzia a possibilidade de um produto *follow-on* ser lançado no mercado concluiu que a falta de diversidade estava mais relacionada com a prevalência da doença do que propriamente com o facto de o fármaco já existente ter estatuto de medicamento órfão, ou seja, o fator decisivo que desencorajou outras empresas a desenvolverem produtos para o tratamento da mesma patologia foi o número de pessoas afectada por esta, que não era suficiente para que dois ou mais medicamentos conseguissem obter retorno financeiro, mesmo tendo em conta todos os incentivos dados a medicamentos designados como órfão. Outro facto que é necessário destacar é a salvaguarda de que se um produto, mesmo que similar, comprove superioridade clinica pode obter AIM, desde que possa demonstrar esta superioridade³⁷.

Por fim é importante destacar que antes dos Regulamentos relativos aos medicamentos órfãos serem implementados apenas 8 medicamentos órfãos tinham sido aprovados na EU. Este número contrasta com as 100 AIM's atribuídas entre o início do ano 2000 e o final de 2014, demonstrando que de facto os incentivos dados à investigação e desenvolvimento de medicamentos órfãos tem dado frutos.

4.CONCLUSÃO

As políticas instituídas a nível europeu e mundial relativas aos medicamentos órfãos mostraram-se eficazes, resultado este que se reflete de forma clara no número de medicamentos órfãos atualmente no mercado.

É importante também realçar o impacto que estes regulamentos tiveram não só para o desenvolvimento de medicamentos órfão, mas também para o aumento de alternativas terapêuticas em áreas como a oncologia, onde medicamentos inicialmente desenvolvidos para o tratamento de doenças raras mostram grande utilidade para a terapêutica de outras patologias mais vulgares.

Embora ainda haja um longo caminho a percorrer no que diz respeito ao tratamento e diagnóstico das doenças raras, já assistimos a uma grande evolução neste campo e pouco a pouco o número de alternativas disponíveis para os doentes vai aumentando, e consequentemente muitos indivíduos já viram a sua qualidade de vida melhorada.

Assim, enquanto farmacêuticos é importante compreendermos qual o nosso papel nesta área, quer como investigadores, quer numa perspetiva mais ampla, como profissionais de saúde que podem intervir ajudando a sensibilizar a população para a existência destas doenças, que embora afetem uma fatia pequena da população, são de facto um flagelo a ser sofrido por muitas famílias.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Communication from the commission to the European parliament, the council, the European economic and social committee and the committee of the regions on rare diseases: Europe's challenges. [Acedido a 8 de maio de 2015].Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
2. Tambuyzer, E - Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. Nature reviews, Drug discovery. Vol.9 (2010), 921-929.
3. "Rare Diseases:understanding this public health priority"[Acedido a 10 de maio de 2015]. Disponível na internet: <http://www.eurordis.org>
4. Schieppati,A. et al. - Why rare diseases are an important medical and social issue. The lancet. Vol 371 (2008). 2039-2041.
5. Heemstra, H. et al- Predictors of orphan drug approval in the European Union. *Eur. J. Clin. Pharmacol*(2008). 545-552.
6. Stolk,P. et al. - Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. Bulletin of the World Health Organization. Setembro (2006).745-751.
7. Wilk-Kachlick, A. et al. - European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. Nature Reviews, Drug Discovery.Vol.10 (2011). 341-349.
8. Haffner, M. et al. - Does orphan drug legislation really answer the needs of patients?. The Lancet. Vol.371(2008). 2041-2043.
9. Franco, P. - Orphan drugs: The regulatory environment. Drug Discovery Today. Vol.18 (2013). 163- 171.
10. Regulamento (CE) N.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de Dezembro de 1999 relativo aos medicamentos órfãos. [Acedido a 14 de maio de 2015].Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
11. Lhinares, J.- A Regulatory Overview About Rare Diseases.In: Groft,S.,Rare Diseases Epidemiology, Advances in Experimental Medicine and Biology, an imprint of Springer Science. 2010. ISBN 978-90-481-9485-8. p.193-207.
12. Buckley,B. - Clinical trials of orphan medicines. The Lancet. Vol.371(2008). 2051-2055.
13. Gupta,S. - A framework for applying unfamiliar trial designs in studies of rare diseases. Journal of Clinical Epidemiology.64(2011). 1085-1094.
14. CHMP Guideline on Clinical Trials in Small Populations.[Acedido a 16 de junho de 2015].Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

15. Haffner, M. *et al.* - Two decades of orphan product development. *Nature Reviews, Drug Discovery*. Vol.1(2002).821-825.
16. Orphan Medicines Figures 2000/2014. [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
17. Commission Regulation (EC)No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts 'similar medicinal product'and'clinical superiority'. *Official Journal of de European Comunities* (2000). [Acedido a 17 de junho de 2015].Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
18. European Commission Guideline on the format and content of applicants for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another (2007). [Acedido a 17 de junho de 2015].Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
19. Naproxcinod Public summary of opinion on orphan designation.(2011). [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
20. Tsigkos, S. *et al.* - Establishing medical plausibility in the context of orphan medicines designation in the European Union. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2014). 9[Acedido a 15 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ojrd.com/>
21. Public summary of opinion on orphan designation Human monoclonal antibody against human interleukin 13 for the treatment of eosinophilic oesophagitis.(2015). [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
22. Couto, M. *et al.* - Esofagite eosinofílica. *Acta Médica Portuguesa*.24 (2011).949-960.
23. Prevalência das doenças raras: Dados bibliográficos. [Acedido a 16 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.orpha.net/>
24. European public assessment report for Ketoconazole HRA. [Acedido a 16 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
25. Regulamento (CE) 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho. [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
26. COMP report to the commission in relation to article 10 Of regulation 141/200 on orphan medicinal products. [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
27. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso

- humano. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 28.** European public assessment reports.[Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 29.** Luger, T *et al.* - An α -MSH Analog in Erythropoietic Protoporphyrria. The Society for Investigative Dermatology.(2015).929-931.
- 30.** European public assessment report for Scenesse afamelanotide. [Acedido a 16 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 31.** CHMP Guideline on procedures for the grantig of a marketing authorization under exception circumstances, pursuant to article 14 of Regulation (EC)No 726/2004. [Acedido a 16 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 32.** Regulamento (CE) n.º 507/2006 de 29 de Março de 2006 relativo à autorização condicional de introdução no mercado de medicamentos para uso humano abrangidos pelo âmbito de aplicação (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho. [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 33.** Tran, L. *et al.* - Long-Term Everolimus Treatment in Individuals With Tuberous Sclerosis Complex: A Review of the Current Literature. *Pediatric Neurology* (2015).23-30.
- 34.** Procedural steps taken and scientific information after the authorisation for Votubia. [Acedido a 13 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 35.** CHMP Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with na adaptative design.(2007) [Acedido a 14 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 36.** Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 37.** Brabers, A. *et al.* - Does market exclusivity hinder the development of Follow-on Orphan Medicinal Products in Europe?. *Orphanet Journal of Rare Diseses* (2011) [Acedido a 15 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ojrd.com/>

- 38.** Procedure for orphan medicinal product designation.(2014) [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- 39.** ICH E8 “Note for guidance on general considerations for clinical trials”.(1998) [Acedido a 17 de junho de 2015]. Disponível na internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>