

## *Clinical research and rare diseases: the Brazilian situation*

Andressa Federhen<sup>1,2,4</sup>, Filippo Pinto e Vairo<sup>1,2,6</sup>, Cláudia Vanzella<sup>1,2,5</sup>,  
Ana Paula de Boer<sup>1,2</sup>, Guilherme Baldo<sup>6,8,9</sup>, Roberto Giugliani<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>

### Palavras-chave:

doenças raras, pesquisa clínica,  
novos tratamentos, medicamentos  
órfãos, políticas públicas

### Keywords:

rare diseases, clinical research,  
new treatments, orphan drugs,  
public policy

### RESUMO

Caracteriza-se como doença rara toda a condição anormal, que envolve dano ou alteração no estado de saúde e que não ocorre com frequência. No Brasil, considera-se rara a doença que afeta 65 pessoas ou menos em cada 100.000 indivíduos (até 1/1540). Embora a frequência individual seja baixa, em função do grande número de diferentes doenças raras (6 a 8 mil diferentes condições), estima-se que vários milhões de pessoas sejam por elas acometidos em nosso país. De uma maneira geral, essas doenças são graves, crônicas, progressivas, de difícil diagnóstico e requerem tratamento contínuo, sendo 80% de etiologia genética. Estudos sobre a incidência e a prevalência de doenças raras devem ser estimulados, pois essas informações são de alto interesse para profissionais da área, autoridades da saúde, pacientes, associações de familiares e de laboratórios farmacêuticos. Uma parcela muito pequena das doenças raras possui um tratamento medicamentoso aprovado ou em desenvolvimento. As demandas de investimentos em pesquisa para o tratamento destas doenças são significativas, constituindo-se um problema a ser enfrentado globalmente. Diversas ações de incentivo à pesquisa neste tema foram implementadas nos Estados Unidos, na Europa e em outros países. No Brasil, tal estímulo por parte do Governo é recente e se dá de forma ainda tímida. Além disso, as normas para condução de pesquisa no Brasil não consideram as peculiaridades das doenças raras, comprometendo o interesse de empresas inovadoras em realizar seus estudos em pacientes brasileiros. O Brasil, que já avançou ao estabelecer uma política pública para atenção integral às pessoas com doenças raras, precisa incentivar de modo articulado a pesquisa de novas possibilidades terapêuticas para essas condições.

### ABSTRACT

It is characterized as rare all abnormal condition that involves damage or change in health status and that does not happen often. In Brazil it is considered rare a disease that affects 65 or less people per 100,000 individuals (up to 1/1540). Although individual frequency is low, due to the large number of different rare diseases (6-8 thousand different conditions), it is estimated that several million people are affected by them in our country. In general, these diseases are severe, chronic, progressive, difficult to diagnose and require continuous treatment, 80% being of genetic etiology. Studies on the incidence and prevalence of rare diseases should be encouraged, as this information is of high interest to professionals, health authorities, patients, family associations and pharmaceutical companies. A very small portion of rare diseases has a drug treatment approved or in development. The demands of investment in research for the treatment of these diseases are significant, constituting a problem to be tackled globally. Several actions to encourage research in this area have been implemented in the United States, Europe and other countries. In Brazil, this stimulus by the Government is recent and still small. In addition, guidelines for conducting research in Brazil do not consider the peculiarities of rare diseases, affecting the interest of innovative companies to conduct their studies with Brazilian patients. Brazil, which has advanced to establish a comprehensive public policy for people with rare diseases, needs to support the search for new therapeutic possibilities for those conditions.

Recebido em: 22/10/2014 - Aprovado para publicação em: 07/11/2014

1. Grupo de Pesquisa Clínica em Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil. 2. Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil. 3. Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil. 4. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil. 5. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil. 6. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil. 7. Instituto Nacional de Genética Médica Populacional - INAGEMP, Porto Alegre, RS, Brasil. 8. Centro de Terapia Gênica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil. 9. Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Instituição onde o estudo foi desenvolvido:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

**Conflitos de interesse:** O autor declara não haver conflitos de interesse

**Autor correspondente:** Roberto Giugliani, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS 90035-903 - Brasil. Tel + 55 51 3359 6341, Fax + 55 51 3359 8010. E-mail: rgiugliani@hcpa.ufrgs.br

## Doenças raras e medicamentos órfãos: conceitos

Doenças raras, sob um ponto de vista mais amplo, são consideradas todas as condições anormais, que envolvem dano ou alteração no estado de saúde que não é comum, ou seja, que não ocorre com frequência. Devido à sua raridade, estas doenças são difíceis de serem diagnosticadas, além disso, caracterizam-se por serem graves, crônicas, degenerativas, progressivas, constituírem risco de morte e necessidade de um tratamento contínuo (Boy & Schramm, 2009), fazendo com que pacientes e familiares se tornem social, econômica e psicologicamente vulneráveis (Souza *et al.*, 2010).

Segundo a grande maioria dos autores, a principal característica que as difere das demais doenças é a sua baixa prevalência, representada pela existência de uma quantidade reduzida de casos a cada 100.000 habitantes (Hughes *et al.*, 2005). No Brasil, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos (1/1540).

Neste contexto, Castelló e colaboradores (2000) relataram que, do total de doenças raras identificadas no mundo, cerca de 80% teriam origem genética, sendo geralmente mal diagnosticadas ou, em muitos casos, nem mesmo chegam a ter diagnóstico. Ainda, dentro das doenças raras, os 20% restantes seriam resultantes de infecções virais ou bacterianas, originárias de alergias, tipos raros de câncer ou de causas ambientais.

As doenças raras devem ser diferenciadas das chamadas doenças negligenciadas (Boy & Schramm, 2009), que também são conhecidas como doenças tropicais, muito comuns em regiões ou países em desenvolvimento, onde são responsáveis por cerca de metade das doenças. De maneira a complementar esta definição, a Organização Mundial da Saúde (OMS), refere que as doenças negligenciadas são um conjunto de doenças que estão associadas à situação de pobreza e às condições precárias de vida. Esse grupo inclui doenças como tuberculose, malária, hanseníase, leishmaniose, dengue, esquistossomose e doença de Chagas (BRASIL, 2010).

Ainda no contexto das doenças raras, os medicamentos destinados ao seu diagnóstico, prevenção e tratamento são chamados de medicamentos órfãos. O termo "medicamento órfão" foi utilizado pela primeira vez em 1968 para designar medicamentos potencialmente úteis, não disponíveis no mercado, visto que o investimento nestes não era considerado lucrativo por dificuldades de produção ou por serem destinados ao tratamento de doenças pouco frequentes (Souza *et al.*, 2010). A condição para atribuir o termo medicamento órfão leva em consideração a prevalência ou incidência da doença numa população e a hipótese de não rentabilidade do medicamento destinado ao tratamento da doença em questão (Souza *et al.*, 2010).

Devido à raridade destas doenças e ao pequeno mercado consumidor, tornam-se difíceis, caros e arriscados os investimentos em pesquisa e desenvolvimento que viabilizem a produção de medicamentos para o seu tratamento, fazendo com que essa questão passe a ser não apenas um problema de saúde pública, mas também um problema econômico e social (Heemstra, 2008).

Dentro do contexto das políticas públicas, no início da década de 1980 os Estados Unidos criaram, dentro da *Food and Drug Administration* (FDA), o *Office of Orphan Products Development* (OOPD), e a seguir aprovaram uma legislação de incentivo para medicamentos destinados ao tratamento das doenças raras, o *Orphan Drug Act*. Além dos Estados Unidos, outros países adotaram algum tipo de legislação para munir a indústria farmacêutica com incentivos capazes de promover a pesquisa e o desenvolvimento destes medicamentos. Dentre eles destacam-se Singapura, Coréia do Sul, Japão e Austrália, que até 1998 já haviam implementado políticas públicas com esta finalidade. Nos países da União Europeia e em Taiwan esta legislação passou a vigorar em 2000 (Rinaldi, 2005).

Esses aspectos em conjunto demonstram a necessidade de implementação no Brasil de uma legislação que defina de forma clara alguns pontos relacionados às doenças raras e aos incentivos voltados ao desenvolvimento de tratamentos a partir de medicamentos órfãos, com o objetivo de atender a cura, redução dos sintomas e a melhora da morbidade dos pacientes (Boy & Schramm, 2009).

## A importância dos estudos epidemiológicos em doenças raras

Para Golocorbin *et al.*, (2013) a importância da descoberta, desenvolvimento e produção de drogas órfãs reside no número de pacientes que podem ter sua qualidade de vida melhorada de forma significativa (Golocorbin Kon S *et al.*, 2013).

Para classificação de um medicamento como órfão, dois aspectos são considerados: o econômico, que se refere à presunção de não rentabilidade do medicamento e o epidemiológico, que diz respeito à prevalência ou incidência da doença (Souza *et al.*, 2010). Este último tem fundamental importância, uma vez que classifica inúmeras doenças, tradicionalmente conhecidas como raras, como não atrativas às companhias farmacêuticas, deixando os pacientes afetados por tais condições "órfãos" de perspectivas de tratamento medicamentoso.

Citando como exemplo as doenças lisossômicas, embora já se tenha um conhecimento razoável acerca das bases bioquímicas e moleculares de tais doenças, há poucos dados disponíveis sobre a frequência destas condições na população. Isso se dá devido à raridade destas condições, ao longo período de observação necessário para identificar casos suficientes que permitam estimar uma frequência fidedigna

e a descrição incompleta dos casos (Poorthuis *et al.*, 1999). Devido à heterogeneidade clínica e à dificuldade em identificar formas mais atenuadas, estima-se que muitas destas doenças sejam subdiagnosticadas (Giugliani, 2012), não sendo possível medir o real impacto que elas representam para o sistema de saúde.

O conhecimento acerca das doenças raras e a identificação de grupos de risco por meio de estudos epidemiológicos são relevantes para prevenção e tratamento delas (Forman *et al.*, 2012). Estudos sobre a incidência e a prevalência de doenças raras são de interesse de profissionais da saúde, de autoridades da saúde, de pacientes e suas famílias, de associações de pacientes e de laboratórios envolvidos com o diagnóstico e o desenvolvimento de terapias para estas condições. Além disso, as informações geradas neste tipo de estudo são importantes para as autoridades estimarem o peso dessas doenças para a sociedade e considerarem a implantação de programas de tratamento e prevenção.

Adicionalmente, estudos epidemiológicos, incluindo os observacionais que avaliam a história natural das doenças, são pré-requisitos para cálculos de custo-benefício, quando novas e dispendiosas terapias estão disponíveis, e para estimular o desenvolvimento de novas opções de tratamento.

O desenvolvimento de redes de apoio auxilia na pesquisa e divulgação das doenças raras, tanto para o público em geral, quanto para os profissionais que atuam na área. Um bom exemplo foi estabelecido nos Estados Unidos pelo *National Institute of Health* (NIH) em 2002. Consiste na Rede de Pesquisa Clínica em Doenças Raras (*Rare Diseases Clinical Research Network* – RDCRN) e conta com 19 consórcios estudando aproximadamente 90 doenças raras em 97 instituições acadêmicas (Bavisetty *et al.*, 2013). No Brasil, podemos citar como exemplo algumas redes sobre doenças ou grupos de doenças específicas, tais como a Rede MPS Brasil, que estuda a epidemiologia das mucopolissacaridoses, e a Rede EIM Brasil, que estuda os erros inatos do metabolismo em geral, entre outras. Tais Redes, também ligadas a instituições acadêmicas, agregam informações de diversos centros que prestam atendimento aos pacientes e têm por objetivo, além de divulgar as doenças, reunir dados que permitam traçar um perfil epidemiológico destas, mostrando o quanto são prevalentes e criando subsídios para a implementação de políticas de atenção a estes pacientes.

### **Políticas para doenças raras: como tudo começou**

As políticas públicas para doenças raras, tanto nos EUA quanto na Europa, foram originadas a partir da pressão imposta por organizações de pacientes e familiares afetados por doenças específicas. Nos EUA, na década de 1970, a "*National Organization for Rare Disorders* (NORD)", uma organização privada, pressionou o Governo a criar leis específicas para o

desenvolvimento de medicamentos órfãos, o que culminou com o "*Orphan Drug Act*", já mencionado, que instituiu estímulos para a pesquisa em medicamentos órfãos, incluindo subsídios para estudos clínicos, exclusividade de mercado e maior proteção às patentes dos compostos (Bavisetty *et al.*, 2013).

Seguindo os passos deste caso pioneiro, nas últimas duas décadas o desenvolvimento de políticas específicas para doenças raras em diversos países do mundo ganhou força, buscando soluções para ampliar o acesso dos pacientes a tratamentos e assistência adequados. Outros países como a Austrália (1998 - *Orphan Drug Program* - TGA) a União Europeia (2000 - Reg 141/2000 - EMEA) e países latino-americanos como Colômbia (2010 - *Ley 1392 - Congreso de la Republica*) criaram uma série de normativas que visavam à inclusão de doenças raras em programas de saúde.

No Brasil, o embrião para a discussão de tais políticas foi a criação, durante a década de 2000, do grupo de trabalho para a elaboração de uma proposta para Política Nacional de Atenção à Genética Clínica no SUS. No entanto, após algumas tentativas, viu-se que essa abordagem não contemplava as necessidades assistenciais específicas de muitas doenças, uma vez que focava apenas nas doenças de origem genética.

A partir da demanda da sociedade através de organizações não-governamentais e instituições de pesquisa que discutiam o assunto há alguns anos, em 2014 o Ministério da Saúde publicou no Diário Oficial da União a Portaria que cria a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, incorporando exames e credenciando instituições para atendimento de pacientes com estas condições.

### **A pesquisa clínica em doenças raras: desafios e obstáculos**

À medida em que países emergentes economicamente como o Brasil conseguem sanar algumas causas de mortalidade, como a desnutrição e outras doenças comuns, as doenças raras passam a receber destaque no cenário de saúde pública.

O rápido avanço científico e tecnológico tem permitido intervir em diversas condições de saúde, incluindo as doenças raras. Os avanços na genômica acarretam a definição mais precisa das doenças e, conseqüentemente, o desenvolvimento de tratamentos inovadores (Maher & Haffner, 2006).

Diante da necessidade de tratamentos para doenças raras, nos últimos dez anos parcerias público-privadas entre instituições acadêmicas, companhias farmacêuticas, associações e Governo, têm sido bem sucedidas no exterior. As legislações americana e europeia para medicamentos órfãos têm auxiliado a transformar as medicações para tais doenças em rentáveis para trazê-las ao mercado (Haffner, 2004). Sem os incentivos consideráveis das políticas para doenças raras nos Estados Unidos, vários medicamentos para doen-

ças raras não teriam sido desenvolvidos (Haffner *et al.*, 2008). Entretanto, há uma crítica constante ao alto custo comercial destes medicamentos.

Um ponto importante a ser considerado é que tratamentos para doenças raras, embora dispendiosos em sua maioria, reduzem outros custos para o sistema de saúde - decorrentes de complicações da doença - tais como hospitalizações e uso de outros medicamentos. Entretanto, tal economia é pouco evidente aos gestores e exige estudos complexos para ser mensurada.

A produção de qualquer medicamento envolve um longo período, riscos e alto custo, mas não deve ser considerado somente o custo monetário destes medicamentos, mas também os benefícios individual, social e econômico que deles são decorrentes (Forman *et al.*, 2012).

No que se refere à pesquisa clínica em doenças raras, por se tratar de condições pouco frequentes, geralmente os estudos envolvem inúmeros centros, em diversos países e qualquer pesquisa que envolva seres humanos precisa passar por etapas regulatórias antes de ser iniciado.

No Brasil, a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (Res. 466/2012), de 12 de dezembro de 2012, estabelece os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes de pesquisa, comunidade científica e ao Estado na condução de pesquisas em seres humanos. Tal resolução é resultante da revisão da Resolução 196/96. Entretanto, mesmo após consulta pública de seu conteúdo, a nova resolução foi publicada sem contemplar mudanças solicitadas pela comunidade científica, principalmente no que se refere às responsabilidades do pesquisador e no que diz respeito ao fornecimento por toda a vida de tratamento integral aos participantes, inviabilizando, em muitos casos, o desenvolvimento de estudos de iniciativa do pesquisador. Além disso, muitas exigências preconizadas pela Resolução - aplicáveis em pesquisas com doenças comuns, agudas e de alta prevalência - não são aplicáveis a doenças raras, crônicas e progressivas. A regulamentação atual exige que o patrocinador da pesquisa ofereça a melhor terapia disponível após o término do estudo, incluindo terapias às quais os pacientes deveriam ter acesso via sistema de saúde independentemente de estarem participando de um estudo clínico, tais como fisioterapia, terapia ocupacional, entre outras. As doenças raras, geralmente, afetam múltiplos órgãos e exigem uma série de exames periodicamente, os quais nem sempre estão disponíveis pelo sistema de saúde. Tais exames também fazem parte do "tratamento" destas doenças e a Resolução 466/2012 não deixa claro qual é o limite da responsabilidade do patrocinador no que se refere a este tipo de assistência e o que fica a cargo do sistema de saúde.

O que se tem observado é uma crescente perda de interesse por parte de companhias farmacêuticas em desenvolver seus estudos em doenças raras no Brasil, principalmente porque as normativas em pesquisa clínica no Brasil são gene-

ralistas e desconsideram as peculiaridades de tais doenças.

As exigências regulatórias para ensaios clínicos são importantes e têm por objetivo assegurar a proteção do participante de pesquisa, independentemente da doença pela qual ele é acometido. No entanto, quando se trata de doenças raras, tais exigências deveriam ser consideradas de forma diferenciada.

Outro fator que tem retirado o Brasil da lista de interesse dos laboratórios para desenvolvimento de pesquisa clínica é a burocracia envolvida na aprovação de tais estudos. Enquanto a média mundial para aprovação de ensaios clínicos é de três a quatro meses (Interfarma, 2013), no Brasil, o tempo de espera chega a ultrapassar um ano. Diante deste cenário, muitos estudos deixam de ser realizados em nosso país porque os outros centros envolvidos conseguem completar o número previsto de pacientes antes que se obtenha aprovação no Brasil.

Agilizar o processo regulatório e avaliar os protocolos clínicos em doenças raras considerando suas inúmeras peculiaridades permitirá a condução de novos estudos no país, dando oportunidade a pacientes com doenças raras de receberem tratamento experimental de forma antecipada.

**Tabela 1.** Relação dos medicamentos aprovados pela ANVISA para o tratamento de doenças raras.

Medicamento / Laboratório fabricante	Doença rara
Myozyme / Genzyme	Doença de Pompe
Biotine / vários	Homocistinúria
Replagal / Shire	Doença de Fabry
Fabrazyme / Genzyme	Doença de Fabry
Aldurazyme / Genzyme e Biomarin	Mucopolissacaridose I
Elaprase / Shire	Mucopolissacaridose II
Naglazyme / Biomarin	Mucopolissacaridose VI
Zavesca / Actelion	Niemann-Pick tipo C
Tracleer / Actelion	Hipertensão arterial pulmonar
Evomid / Evolabis	Leucemia Mielóide Aguda
Zavedos / Pfizer	Leucemia Mielóide Aguda
Rilutek / Sanofi-Aventis	Esclerose Lateral Amiotrófica
Zavesca / Actelion	Doença de Gaucher
Cerezyme / Genzyme	Doença de Gaucher
Vpriv / Shire	Doença de Gaucher
Firazy / Shire	Angioedema hereditário
Somavert / Pfizer	Acromegalia
Vindaquel / Pfizer	Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Fonte: Interfarma. Doenças Raras: Contribuições para uma Política Nacional. 2013;vol V.

## A experiência brasileira

Sempre que o Brasil participa de um estudo clínico para um novo medicamento em doenças raras, uma porta se abre para o participante da pesquisa, com a possibilidade de mudança da evolução natural da sua doença. Estão disponíveis, atualmente, medicamentos aprovados pela ANVISA e comercializados no Brasil para apenas quatorze doenças raras, conforme Tabela 1.

Alguns estudos para aprovação de tais medicamentos contaram com a participação do Brasil, como, por exemplo, para as mucopolissacaridoses. Além disso, outros estudos estão em andamento para doenças sem qualquer perspectiva de tratamento medicamentos até então, como é o caso da leucodistrofia metacromática (*Clinical Trials*, ID NCT01510028).

Na base de dados do *Clinical Trials* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) constam registros de 6067 estudos clínicos na América Latina e 4130 destes com participação do Brasil. Há 334 estudos cadastrados com o tema “doenças raras”, o que corresponde a aproximadamente 8% do total de estudos registrados no Brasil. O objetivo da maioria destes estudos não é testar novas terapias, mas avaliar no longo prazo terapias já aprovadas, comparar diferentes tratamentos, identificar biomarcadores e avaliar a história natural da doença, ou seja, temas de grande relevância quando se trata de doenças raras e complexas. Ao analisar o registro de estudos clínicos por período, observa-se que houve crescimento do número de protocolos de pesquisa a partir do começo do atual século. Informações sobre a participação do Brasil em ensaios clínicos estão ilustradas na Tabela 2.

Outro benefício decorrente da condução de estudos clínicos no Brasil é o recurso que eles geram para as instituições

que os realizam. Tais recursos permitem o melhor aparelhamento dos centros, tanto com treinamento de pessoal quanto com novos equipamentos e novas técnicas, de modo a beneficiar não somente os participantes de pesquisas, mas os outros pacientes assistidos pelas instituições. O rigor com que a pesquisa deve ser conduzida para ter validade é transferido para a prática clínica, tornando os profissionais mais criteriosos e exigentes e melhorando a qualidade da assistência. Atualmente temos no Brasil centros que não deixam nada a desejar em termos de capacidade estrutural e equipe quando comparados a centros de primeiro mundo. Porém, ainda há muito espaço para o Brasil crescer. Levando em consideração apenas a proporção populacional, o número de estudos desenvolvidos no Brasil é exíguo quando comparado à quantidade expressiva de estudos conduzidos na Austrália, por exemplo, que tem pouco mais de 10% do número de habitantes do Brasil e 4696 estudos registrados, ou seja, 14% a mais que o Brasil.

## Necessidade de incentivos para o desenvolvimento da pesquisa clínica

O desenvolvimento de qualquer tipo de tratamento - seja ele medicamentoso ou não - implica uma série de etapas e processos que tomam vários anos e que englobam gastos significativos. Neste contexto, o número pequeno de pacientes com uma doença rara específica faz com que muitas companhias farmacêuticas relutem em investir em tratamentos, pois o lucro é bastante limitado, quando comparado à comercialização de um novo medicamento para uma doença comum, como câncer ou diabetes, por exemplo. Assim, o Governo e as associações de pacientes possuem um papel fundamental, o de incentivar e mesmo subsidiar o desenvolvimento de novos tratamentos para estas doenças.

O ponto principal aqui é se o Governo deveria estimular financeiramente a pesquisa para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras. Críticos desta prática argumentam que, por serem raras, é muito mais difícil provar a eficácia do tratamento, e que a criação de fundos especiais para doenças raras poderia ferir o princípio da equidade do sistema de saúde. No entanto, especialistas concordam que a pesquisa em doenças raras muitas vezes revela mecanismos patológicos comuns a outras doenças e representa avanços científicos importantes (Hughes *et al.*, 2005).

Talvez a resposta para tal pergunta possa ser mais uma vez obtida do passado recente. Os EUA criaram, com o “*Orphan Drug Act*”, linhas especiais de financiamento governamental para a pesquisa em medicamentos órfãos, e permitem ainda que estas tenham uma condução diferencial dos estudos clínicos, que levam à aprovação de forma mais rápida destes medicamentos. Os resultados deste programa podem ser apreciados em números: entre 1972 e 1982, os EUA aprovaram dez tratamentos para doenças

**Tabela 2.** Informações sobre a participação do Brasil em estudos clínicos.

Total de estudos clínicos cadastrados	Número
No mundo	176920
Na América Latina	6067
No Brasil	4130
De 1990 a 1999	Número
No mundo	3649
No Brasil	9
De 2000 a 2009	Número
No mundo	79820
No Brasil	1707
De 2010 a 2013	Número
No mundo	75894
No Brasil	2031

Fonte: Clinical Trials ([www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org)). Acesso em 20/10/2014.

raras, enquanto que de 1983 a 2006, este número subiu para 282, evidenciando a importância deste tipo de subsídio (Souza *et al.*, 2010).

No Brasil, recentemente e de forma tímida, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) abriu uma chamada para pesquisa em doenças raras (Chamada CNPq/MS/SCTIE/DECIT Nº 35/2014), no entanto, uma linha especial de financiamento para desenvolvimento de terapias inovadoras para estes tipos de doença ainda se faz necessária.

## O acesso aos tratamentos aprovados

Desde a publicação da Constituição em 1988, a saúde passou a ser reconhecida como direito fundamental do indivíduo e dever do Estado, devendo ser garantida por políticas públicas que objetivem a redução de agravos e doenças. Além disso, deve existir um acesso universal e igualitário a ações e serviços públicos de saúde. Por essa razão, a saúde passou a merecer garantias jurídicas para a sua proteção e uma dessas garantias foi o estabelecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 1988).

Para auxiliar na determinação pelo que um sistema público de saúde deve se responsabilizar, vários países, inclusive o Brasil, têm utilizado uma ferramenta chamada de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Tecnologias de saúde podem ser definidas como medicamentos, materiais, equipamentos, procedimentos, sistemas de informação, além de programas e/ou protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção à saúde é prestada à população (Polanczyk *et al.*, 2010). As ATS's visam embasar os gestores em saúde para decidirem como gerir e aplicar os recursos financeiros de forma racional, avaliando custos e benefícios de diferentes tecnologias.

A dificuldade ao acesso a medicamentos para doenças raras se deve ao fato de que para a inclusão desses na lista de fornecimento pelo SUS são analisados parâmetros utilizados para avaliação de medicamentos para doenças de alta prevalência, como eficácia do tratamento e impacto dos custos, por exemplo.

Para doenças raras é inviável a realização de ensaios clínicos com duração e número considerável de pacientes como para doenças de prevalência maior, além de, geralmente, não haver outro medicamento similar para comparação. Por fim, os gastos para o desenvolvimento da medicação são diluídos por uma população menor, fazendo com que o valor seja maior do que as medicações convencionais. Dessa forma, dificilmente um medicamento para doença rara será custo-efetivo. No momento, das 14 doenças raras que possuem medicamentos aprovados pela ANVISA e comercializados no Brasil, apenas a Doença de Gaucher é contemplada pela lista de medicamentos fornecidos pelo SUS.

Por essas razões e não havendo explicitação na Constituição dos reais deveres do Estado para a oferta integral de

serviços de saúde, há um incremento na judicialização da saúde no país, levando a um considerável impacto financeiro e social.

## Diretrizes para tratamento de doenças raras

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria nº 199, 30/01/2014), publicada recentemente, tem como um dos princípios a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas metabólicas nutricionais, quando indicados, cuja incorporação deve ser fundamentada em recomendações avaliadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e a comissão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Desde 2010, foram disponibilizados PCDT's para 34 doenças raras de causas genéticas e não genéticas.

Como existem em torno de 8000 doenças raras, houve a necessidade de priorização de grupos de doenças mais frequentes para a realização de novos PCDT's, contemplando todos os eixos de doenças descritos na Portaria 199, baseando-se na opinião de especialistas, respeitando os princípios de integralidade, equidade e universalidade do SUS e atendendo às expectativas e necessidades de pessoas com doenças raras. Para tanto, foi realizado um Painel de Especialistas em maio de 2014, com 60 representantes de diferentes estados, com experiência em pelo menos um dos eixos de doenças. Foram utilizados critérios como a prevalência da doença, a influência do diagnóstico precoce no prognóstico e a existência de tratamento medicamentoso ou não medicamentoso. A partir de votação e análise pelos especialistas, uma lista de prioridades foi elaborada. Há intenção de publicar doze PCDT's até o final de 2015. Desses, nove serão relacionados a doenças genéticas e três a doenças infecciosas, inflamatórias ou autoimunes. As doenças restantes serão contempladas nos anos subsequentes, respeitadas a classificação e a proporcionalidade entre os eixos da Política. Não há dúvida que este processo representa um avanço, mas ao mesmo tempo temos que reconhecer que é tímido face às necessidades.

É importante lembrar que apenas uma pequena parcela das doenças raras possui um tratamento medicamentoso aprovado ou em pesquisa (aproximadamente 100 doenças). Portanto, as diretrizes devem englobar o cuidado integral do indivíduo, em todos os níveis de atenção, contemplando desde o diagnóstico, cuidados de suporte, habilitação, reabilitação e o aconselhamento familiar.

## Considerações finais

Trabalhar com doenças raras se constitui num desafio, um desafio que se multiplica quando se trabalha com pesquisa clínica nessa área, num país emergente e com sistemas de saúde e de investigação ainda em amadurecimento. Para

vencer esses desafios é necessário estabelecer uma parceria genuína que envolva autoridades de saúde, centros de pesquisa, profissionais e pesquisadores, pacientes, associações de familiares e a indústria farmacêutica. Bem aproveitadas, as oportunidades de desenvolvimento de pesquisa clínica antecipam o acesso dos pacientes a tratamentos inéditos, qualificam os profissionais e as instituições de pesquisa (com repercussão na própria atividade assistencial), e projetam o país no cenário internacional, especialmente se houver incentivo ao desenvolvimento local de protocolos inovadores. Apesar de termos condições propícias à pesquisa com doenças raras, pelo número de pacientes e infraestrutura de pesquisa e recursos humanos qualificados, há inúmeras barreiras a serem vencidas para que o país alcance um lugar de destaque na área, que vão desde a demora na aprovação regulatória até a falta de tratamento diferenciado às doenças raras, em relação às quais não podem ser aplicadas as regras de pesquisa clínica estabelecidas para as doenças comuns.

## Agradecimentos

Os autores agradecem aos demais membros da equipe de Pesquisa Clínica em Genética Médica, bem como aos demais colegas, colaboradores e administradores do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelas informações fornecidas, pelo incentivo constante e pelo apoio irrestrito na superação das dificuldades relacionadas à realização de pesquisas para doenças raras.

## Referências bibliográficas

- Bavisetty S, Grody WW, Yazdani S. Emergence of pediatric rare diseases. *Rare Diseases*. 2013;1e23579.
- Boy R, Schramm FR. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. *Caderno de Saúde Pública do Rio de Janeiro*. 2010;44:200-2.
- BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev Saude Pub*. 2010; 44:200-2.
- Castelló JC, Ponsot G, Feillet F, Vidailhet M, Maire I. Orphan drugs and orphan diseases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2000;4:141-9.
- Clinical Trials [site na Internet]. U.S. National Institutes of Health. Disponível em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Acesso em 20/10/2014.
- Forman J, Taruscio D, Llera VA, Barrera L, Coté TR, Edfjäll C, Gavhed D, Haffner ME, Nishimura Y, Posada M, Tambuyzer E, Groft SC, Henter J on behalf of the International Conference for Rare Diseases and Orphan Drugs (ICORD). *Acta Paediatrica*. 2012;101:805-807.
- Giugliani R. Mucopolysaccharidoses: From understanding to treatment, a century of discoveries. *Genetics and Molecular Biology*, 2012;35(4):924-31.
- Golocorbin Kon S, Vojinovic A, Lalic-Popovic M, Pavlovic N, Mikov M. Orphan Drugs. *Med Pregl*. 2013;66(9-10):373-378.
- Haffner ME. Developing treatments for inborn errors: incentives available to the clinician. *Mol Genet Metab*. 2004;81:563-566.
- Haffner ME, Torrent-Farnell J, Maher PD. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? *Lancet*. 2008;371:2041-44.
- Heemstra HE, Vrueth RL, van Weely S., Büller HA, Leufkens HG. Predictor of orphan drug approval in the European Union. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:545-52.
- Hughes DA, Tunnage G, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status funding? *Q J Med*. 2005;98:829-36.
- Interfarma. Doenças Raras: Contribuições para uma Política Nacional. 2013;vol V.
- Maher PD, Haffner ME. Orphan drug designation and pharmacogenomics: options and opportunities. *Biodrugs*. 2006;20:71-79.
- Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. *Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 23 de maio de 2014. Seção 1, p.77-86 – Republicada.*
- Polanczyk CA, Vanni T, Kuchenbecker RS. Avaliação de tecnologias em saúde no Brasil e no contexto internacional. In: NITA, Marcelo Eidi (Org.). *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010.
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener, JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105:151-6
- Rinaldi A. Adopting an orphan: Incentives to develop drugs for rare disorders raise hopes and controversy. *Eur Mol Biol Org*. 2005, 6:507-10.
- Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Cien Saude Colet*. 2010;15:3443-54.