

Artigo de pesquisa clínica / <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.98783>

A lacuna regulatória de medicamentos órfãos impacta na disponibilidade de alternativas terapêuticas no Brasil?

Francielle Rodrigues de Matos Lopes¹, Natan Monsores de Sá², Rodrigo Fonseca Lima¹, Noemia Urruth Leão Tavares¹, Rafael Santos Santana^{1*}

¹Departamento de Farmácia, Universidade de Brasília, Distrito Federal, Brasil.

²Departamento de Saúde Coletiva, Universidade de Brasília, Distrito Federal, Brasil.

*Autor correspondente: rafael.santana@unb.br

Recebido: 9 de outubro de 2021

Revisado: 10 de novembro de 2021

Aceto: 16 de novembro de 2021

RESUMO

Introdução: a regulação de registros específicos para os chamados “medicamentos órfãos” tem sido uma estratégia das maiores agências de medicamentos do mundo para fomentar o acesso e monitoramento de tratamento para doenças e agravos de pouca prevalência ou interesse mercadológico. **Objetivos:** esse estudo visou identificar o perfil dos medicamentos que se enquadram nessa categoria internacionalmente explorar possíveis lacunas de registro gerados pela ausência de uma norma sanitária específica no Brasil. **Métodos:** foram analisadas as bases de dados de registro de medicamentos órfãos de países da União Europeia e dos Estados Unidos da América e os resultados foram comparados com a base registros da Agência brasileira. **Resultados:** foram identificados 369 medicamentos registrados como órfãos nos órgãos europeu e estadunidense totalizando 801 indicações clínicas. A maior parte dos medicamentos registrados no âmbito internacional era de agentes anti-neoplásicos e imunomoduladores (N=135; 36,59 %) e de medicamentos que agiam no aparelho digestivo e metabolismo (N=48; 13,01 %). Dos medicamentos órfãos registrados e comercializados no âmbito internacional, quase metade, 177 (47,97 %), não apresentavam registros ativos no Brasil e atendem a 327 indicações clínicas (40,82 %). **Conclusão:** o Brasil deve analisar a fundo os impactos da ausência de um fluxo de registro medicamentos órfãos, que pode afetar diretamente no acesso de tratamento para determinadas doenças raras e negligenciadas.

Palavras-chave: doenças raras, registro de medicamentos, doenças negligenciadas.

SUMMARY

Does the regulatory gap on orphan drugs impact on the availability of therapeutic alternatives in Brazil?

Introduction: The regulation of specific registrations for the so-called “orphan drugs” has been a strategy of the largest drug agencies in the world to promote access and monitoring of treatment for diseases and conditions of low prevalence or market interest. **Aims:** This study aimed to identify the profile of drugs that fall into this category internationally and explore possible gaps in registration generated by the absence of a specific health standard in Brazil. **Methods:** Orphan drug registration databases from countries of the European Union and the United States of America were analyzed and the results were compared with the database of the Brazilian Agency. **Results:** A total of 369 drugs registered as orphans in European and US agencies were identified, totaling 801 clinical indications. Most of the drugs registered internationally were antineoplastic agents and immunomodulators (N=135; 36.59 %) and drugs that acted on the digestive system and metabolism (N=48; 13.01 %). Of the orphan drugs registered and marketed internationally, almost half, 177 (47.97 %), did not have active registrations in Brazil and meet 327 clinical indications (40.82 %). **Conclusion:** Brazil must analyze in depth the impacts of the absence of an orphan drug registration flow, which can directly affect access to treatment for certain rare and neglected diseases.

Keywords: Rare diseases, drug registration, neglected diseases.

RESUMEN

¿El vacío regulatorio sobre medicamentos huérfanos impacta en la disponibilidad de alternativas terapéuticas en Brasil?

Introducción: la regulación de registros específicos para los denominados “medicamentos huérfanos” ha sido una estrategia de las agencias de drogas más grandes del mundo promover el acceso y seguimiento del tratamiento de enfermedades y condiciones de poca prevalencia o interés de mercado. **Objetivos:** identificar el perfil de las drogas que entran en esta categoría a nivel internacional explorar posibles lagunas en los registros generadas por la ausencia de un estándar sistema de salud específico en Brasil. **Métodos:** las bases de datos de registro de medicamentos huérfanos de países de la Unión Europea y Estados Unidos da América y los resultados fueron compa-

rados con la base de registros de la Agencia Brasileña. **Resultados:** se identificaron 369 medicamentos registrados como huérfanos en órganos europeos y americanos, totalizando 801 indicaciones clínicas. La mayor parte de los medicamentos registrados a nivel internacional fueron agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (N=135; 36,59%) y fármacos que actuaron en el aparato digestivo y metabolismo (N=48; 13,01%). De medicamentos huérfanos registrados y vendidos internacionalmente, casi la mitad, 177 (47,97 %), no tenía registros activos en Brasil y atendió 327 indicaciones clínicas (40,82%). **Conclusión:** Brasil debe analizar en profundidad los impactos de la ausencia de un flujo de registro de medicamentos huérfanos, que puede afectar directamente el acceso al tratamiento para ciertas enfermedades raras y desatendidas.

Palabras clave: enfermedades raras, registro de medicamentos, enfermedades olvidadas.

INTRODUÇÃO

As doenças raras de maneira geral acometem um pequeno número de indivíduos, porém, coletivamente, representam um problema significativo de saúde pública, seja por seus aspectos clínicos específicos seja pelas tecnologias em saúde que demandam. Grande parte dessas doenças ainda carecem de tratamentos aprovados e por isso, vários países como dos Estados Unidos da América (EUA) e países-membros da União Europeia (UE), já estabeleceram caminhos normativos e incentivos regulatórios e econômicos específicos visando mudar esse contexto e catalisar o desenvolvimento dessas tecnologias monitorado por seus órgãos sanitários (*Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA), respectivamente) [1, 2].

A principal estratégia global de fomento é a regulação de registro dos chamados “medicamentos órfãos” destinados ao diagnóstico, prevenção ou tratamento dessas doenças e que contam com diferentes experiências internacionais com destaque para EUA e UE [1, 3].

Os marcos regulatórios dos EUA (Orphan Drug Act–1983) (4) e da UE (Orphan Drug Regulation–2000) [5] normatizam ao apoio à pesquisa e desenvolvimento de medicamentos órfãos, por meio de diferentes incentivos, inclusive econômicos, como: exclusividade de marketing (10 anos na UE e sete anos nos EUA), redução nos custos de desenvolvimento clínico (nos EUA há redução de até 50% de créditos fiscais), subvenções para pesquisa clínica, redução de taxas regulatórias (redução da taxa de 40% na UE–gratuita em algumas situações) [1, 6].

Incentivos econômicos e flexibilização dos critérios e exigências regulatórias para esse tipo de medicamento é o que mais tem sido defendido pelas indústrias farmacêuticas e associações ligadas a doenças raras. Cabe referir que, nos últimos anos, especialmente no contexto internacional, as indústrias farmacêuticas têm se empenhado cada vez mais no desenvolvimento de medicamentos órfãos como resultado dos estímulos já referidos e avanços tecnológicos relacionados, além do grande potencial de geração de receita resultante de preços elevados associados a alguns desses medicamentos [7, 8].

O avanço normativo no âmbito internacional remeteu à discussão sobre a temática no Brasil onde a iniciativa regulatória relacionada se deu efetivamente em 2017 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com a proposição da Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 205 [9]. Contudo a norma brasileira não regulamentou como as demais agências o registro específico de medicamentos órfãos e apenas deixou a possibilidade de dispensar estudos de fase III para doenças raras, “quando a realização destes estudos não for viável” [9].

Registrar esses medicamentos no país é sobretudo uma forma de monitorar seu uso. Isso é importante pois há incertezas de efetividade terapêutica e segurança decorrentes de estudos frágeis e grande potencial de impacto econômico dos medicamentos para doenças raras no sistema de saúde. O paradoxo regulatório desse tipo de medicamento está justamente no equilíbrio entre o incentivo ao desenvolvimento de tecnologias com ampliação do seu acesso [7, 10, 11].

Deve-se considerar a potencialidade que a escassez de mecanismos regulatórios e políticas públicas específicas tem em termos negativos quanto ao acesso, custos associados e ao monitoramento da efetividade e segurança quando do uso desses medicamentos [12]. Ademais, a comparação relativa entre os medicamentos utilizados por pacientes com doenças raras e as principais doenças e agravos em nível local e global é fundamental [13] na perspectiva de prospecção de valor atribuído ao uso desses medicamentos desde sua pesquisa e desenvolvimento do ponto de vista do paciente e do sistema de saúde em termos de sustentabilidade [14].

Assim, este artigo buscou investigar os medicamentos com registro ativo no Brasil que se enquadram internacionalmente como medicamentos órfãos com vistas a explorar possíveis impactos gerados pela ausência de uma normativa sanitária específica sobre essas tecnologias no país.

METODOLOGIA

Este estudo envolveu uma abordagem exploratória dividida em duas etapas.

A primeira etapa baseou-se identificação dos medicamentos registrados como órfãos na UE [15, 16] e dos EUA [17, 18]. Foram coletadas nas bases das respectivas agências informações sobre (i) nome genérico/substância ativa, (ii) nome comercial, (iii) apresentações disponíveis e (iv) indicações clínicas aprovadas. Foram considerados os itens com registro ativo até dezembro de 2019.

Foram incluídos na análise os medicamentos de origem farmoquímica, natural (vegetal, animais e mineral), biotecnológica (genômica, genômica funciona, proteômica, metabolômica e citômica) e de química sintética com informações (i-iv) completas. Foram desconsiderados os medicamentos com dados incompletos ou indisponíveis. Ao final dessa etapa obteve-se uma lista de referência internacional dos medicamentos órfãos.

Na segunda etapa, essa lista foi comparada com base de registros de medicamentos da Anvisa [19] para identificação dos itens com registro ativo no Brasil. Para isso foram também considerados apenas os medicamentos com registro ativo em 2019 e utilizado como referência a Denominação Comum Brasileira (DCB) [20] com intuito de evitar equívocos de descrição dos itens.

Os dados foram consolidados utilizando o programa Excel®. Os medicamentos foram agrupados de acordo com as categorias terapêuticas, de acordo com o Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) [21]. As indicações de uso dos medicamentos foram classificadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) [22] e relacionadas a dados de carga de doença (global e nacional) conforme os três grandes grupos (i) doenças transmissíveis, maternas, neonatais e nutricionais, (ii) doenças crônicas não transmissíveis, (iii) causas externas, considerando o componente-chave da estimativa de carga de doença analisado foi de anos vividos com incapacidade, do inglês *Disability Adjusted Life Years* (DALY) [23].

RESULTADOS

Foram identificados 369 medicamentos órfãos registrados nos órgãos europeu e estadunidense, dos quais 351 estavam registrados no FDA e 208 na EMA (190 com registro ativo nos dois órgãos). Essa diferença pode se dar pelo maior tempo de regulamentação nos EUA e pelo registro de alguns itens no EMA em fluxo tradicional.

Metade dos medicamentos órfãos registrados (49,6 %) se enquadram em 2 grupos ATC era de agentes antineoplásicos e imunomoduladores (n=135; 36,59 %) e de medicamentos que agiam no aparelho digestivo e metabolismo (n=48; 13,01 %), tabela 1.

Tabela 1. Fármacos registrados como medicamentos órfãos nos órgãos FDA e EMA por grupo ATC (2019).

Classificação ATC (primeiro nível)	Exemplos	N	%
L – Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	Acalabrutinib, Aldesleukin, Altretamine	135	36,6
A – Aparelho digestivo e metabolismo	Cholic acid, Levocarnitine, Nitisinone, Sacrosidase	48	13
N – Sistema nervoso	Acamprosate calcium, Amifampridine, Apomorphine hydrochloride	31	8,4
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos	Antithrombin III, Hidoxiureia, Epoprostenol	22	5,9
J – Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	Bedaquilina, Delamanid, Letermovir	22	5,9
C – Aparelho cardiovascular	Ibuprofen lysine, Droxidopa, Tolvaptan	21	5,7
H – Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	Mecasermin, Nafarelin acetate, Gonadorelin acetate	18	4,8
V – Vários	Acetylcysteine, Iodine (123 I) iobenguane, Sodium thiosulfate	18	4,8
P – Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	Miltefosine, Halofantrine, Trimetrexate glucuronate	13	3,5

(Continue)

Classificação ATC (primeiro nível)	Exemplos	N	%
M – Sistema musculoesquelético	Dantrolene, Eteplirsen	12	3,2
S – Órgãos dos sentidos	Cenegermin, Fluocinolone acetonide	10	2,7
R – Aparelho respiratório	Ivacaftor, Tezacaftor/ ivacaftor	8	2,1
G – Aparelho gênito-urinário e hormônios sexuais	Mifepristone, Tiopronin	6	1,6
D – Medicamentos dermatológicos	Afamelanotide, Eflornithine	5	1,3
Total		369	100

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*.

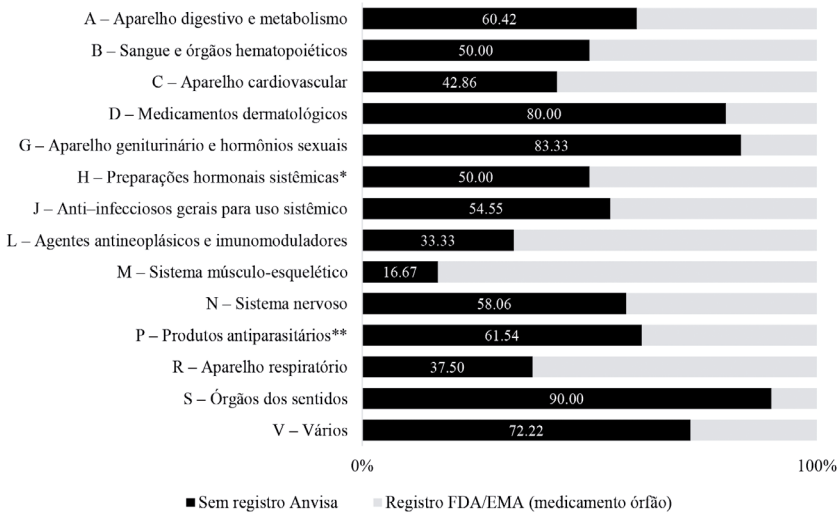


Gráfico 1. Proporção (%) de medicamentos com registros como medicamentos órfãos na FDA e EMA, mas sem registro no Brasil por grupo ATC (2019).

*Excluindo hormônios sexuais e insulinas; **Mais inseticidas e repelentes.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*.

Dos elencos de medicamentos órfãos registrados como tal no âmbito internacional, 177 não apresentavam registros ativos no Brasil (47,97 %). As classes que mais obtiveram itens sem registro também foram os antineoplásicos e imunomoduladores (n=45), seguido de Aparelho digestivo e metabolismo (n=29). As maiores proporções intragrupo sem registro no Brasil foram dos medicamentos que agem em órgãos dos sentidos (90 %), no aparelho geniturinário, hormônios sexuais (83 %) e medicamentos dermatológicos (80 %), como pode ser observado no gráfico 1.

Os medicamentos órfãos registrados na FDA e na EMA tinham 801 indicações clínicas potenciais no total, sendo a maioria delas para o tratamento de neoplasias (tumores) e doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas que juntas representaram pouco mais da metade das indicações analisadas (N=426; 52 %), tabela 2.

Tabela 2. Indicações dos medicamentos órfãos registrados na FDA/EMA.

Indicações conforme classificação CID-10	Exemplos	N	%
C – Neoplasias (tumores)	Leucemia linfocítica crônica, Linfoma de células do manto, Carcinoma de células renais, Adenocarcinoma avançado do ovário,	290	35,32
E – Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	Protoporfíria eritropoiética autossômica, Erros inatos do colesterol e da síntese e metabolismo dos ácidos biliares, Deficiência de carnitina, Alcaptonúria, Tirosinemia tipo 1	136	16,57
G – Doenças do sistema nervoso	Miastenia Gravis, Doença de Parkinson, Distrofia miotônica	71	8,65
D – Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	Trombofilia hereditária devido à deficiência congênita de antitrombina, Anemia Falciforme, Síndrome mielodisplásica	66	8,04
A e B – Algumas doenças infecciosas e parasitárias	Leishmaniose visceral, Esquistossomose, Doença por citomegalovírus em pacientes imunodeprimidos	51	6,21

(Continue)

Indicações conforme classificação CID-10	Exemplos	N	%
I – Doenças do aparelho circulatório	Hipertensão arterial pulmonar idiopática e/ou familiar	31	3,78
S e T – Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas	Traumatismo cranioencefálico, Lesão da medula espinhal, Intoxicação por paracetamol	31	3,78
K – Doenças do aparelho digestivo	Doença de Crohn, Colite ulcerativa, Esôfago de Barrett	26	3,17
Q – Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	Síndrome do X frágil Síndrome de Smith-Magenis, Ducto arterial patente	25	3,05
M – Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	Artrite idiopática juvenil, Dermatomiosite, Osteomalacia	23	2,80
H – Doenças do ouvido e da apófise mastoide e doenças do olho e anexos	Uveíte não infecciosa, Ceratopatia neurotrófica, Doença de Stargardt	20	2,44
J – Doenças do aparelho respiratório	Doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa, Fibrose pulmonar idiopática	8	0,97
L – Doenças da pele e do tecido subcutâneo	Hidradenite supurativa, Urticária fria familiar	8	0,97
P – Algumas afecções originadas no período perinatal	Asfixia perinatal, Displasia broncopulmonar	6	0,73
N – Doenças do aparelho geniturinário Nefropatia primária por IgA, Cistite intersticial		4	0,49
R – Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	Caquexia associada ao HIV, Terapia adjuvante com opiáceos intra-espinhais	4	0,49
F – Transtornos mentais e comportamentais	Síndrome de Tourette	1	0,12
Total		801	100,00

CID: *Classificação Internacional de Doenças*; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration (FDA)*.

Das indicações clínicas dos medicamentos órfãos com registro nos órgãos internacionais, 327 (40,82 %) envolviam medicamentos sem registro ativo no Brasil. As indicações com maior escassez de registro foram as neoplasias (93) seguido das doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (68). Na comparação intragrupo ocorreu maior percentual de ausência de registro nas doenças dos sentidos e doenças do aparelho geniturinário, como pode ser observado no gráfico 2.

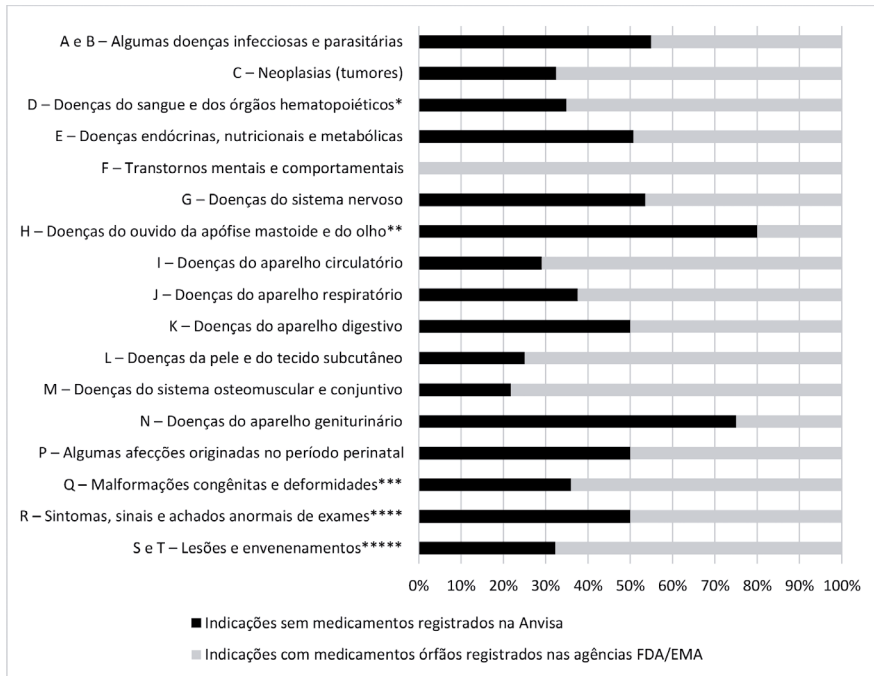


Gráfico 2. Indicações de medicamentos órfãos registrados na FDA/EMA por grupo CID-10.

Das 327 indicações clínicas de medicamentos não registrados no Brasil, a maioria (N=283; 86,54 %) era pertencente ao grupo de causas de óbito de doenças não transmissíveis cuja carga de doenças é maior, o que pode sinalizar que mesmo que inicialmente os itens sejam registrados para tratar doenças mais raras, podem possuir tendência de aplicação futura em doenças e públicos maiores, tabela 3.

Tabela 3. Indicações de medicamentos órfãos registrados na FDA/EMA e sem registro no Brasil e carga local e global de doença por grupos de causas de óbito.

Grupos de causas de óbito	Indicações dos medicamentos sem registro no Brasil (N [%])	Carga Global de Doença (DALY)(23)	Carga Brasil de Doença (DALY) [24]
I. Condições transmissíveis, maternas, perinatais e nutricionais	32 (9,79)	13,9 %	17,11 %
II. Doenças não transmissíveis	283 (86,54)	71,1 %	74,09 %
III. Causas Externas	0 (0,00)	15 %	8,80 %
IV. Não classificadas	12 (3,67)	-	-
Total	327	100 %	100 %

DALY: Estimativa de anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês, *Disability adjusted life years*); EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*.

DISCUSSÃO

Apesar da haver variação quanto à definição de doenças raras entre os países, elas correspondem, do ponto de vista epidemiológico, a doenças com baixa incidência e prevalência. No entanto, que em uma perspectiva coletiva, as doenças raras têm características heterogêneas e, juntas, correspondem a uma carga global de doença significativa [1, 25]. Grande parte dessas doenças tem origem essencialmente genética acometendo pacientes pediátricos contando com um bom número de estudos que visam identificar potenciais causas e melhorar seu rastreamento e diagnóstico [26]. Entretanto, esse avanço relativo do conhecimento relacionado à temática não tem se traduzido em pesquisa e desenvolvimento de tecnologias em saúde com finalidade terapêutica em uma taxa proporcional [1, 12].

Dessa forma, a abordagem sobre medicamentos órfãos torna-se fundamental em um cenário de discussão sobre seu acesso somando o contexto da falta de regulamentações claras acerca do tema em vários países, como o Brasil [25]. A comparação com as políticas relacionadas a esses medicamentos em países onde já há instituição de incentivos para a indústria como os EUA e países-membro da UE é importante do ponto de vista prático visando à melhoria do seu acesso considerando a necessidade de racionalizar o uso de recursos e tomadas de decisões, além da promoção de avanços normativos e de acesso ao mercado, com regras e incentivos claros [25].

Nos EUA e na UE, regulamentos específicos foram implementados há anos visando fornecer incentivos para desenvolvimento e ampliação do acesso de medicamentos órfãos [27, 28]. Somado a isso, o estabelecimento de redes globais de doenças raras que apoiam o desenvolvimento de medicamentos, os avanços tecnológicos na área e a mudança de paradigma na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos órfãos em termos de receita gerada pelas indústrias farmacêuticas resultaram em crescimento da oferta de medicamentos órfãos no âmbito internacional [3, 7, 29-31]. Isso, por sua vez, tem impactado em termos de registros desses medicamentos nos órgãos reguladores

A falta de regulação clara e específica que incentive à pesquisa, desenvolvimento e registro desses medicamentos tende a impactar diretamente o acesso aos pacientes brasileiros. Evidenciado com quase metade dos itens observados nesse estudo sem registro ativo no país com três centenas de indicações potencialmente importantes para doenças com poucas alternativas disponíveis. Necessário frisar que alguns itens identificados possuem registro com apresentações e indicações limitadas, a exemplo da Hidroxiureia que possui registro no Brasil apenas do comprimido de 500 mg, de uso adulto e para uso em neoplasias, já nos EUA há disponível concentrações menores (100 mg, 200 mg, 400 mg) e para uso também na Doença Falciforme, doença negligenciada e tratada de forma *off-label* e adaptada no Brasil [32].

A doença falciforme é congênita e como outras tem se destacado como alvo de registro de medicamentos órfãos internacionalmente. Outro exemplo verificado é o caso do Ibuprofeno injetável, usado na neonatologia para Ducto arterial patente, um problema cardiológico importante que tem sido frequente com o aumento dos nascimentos prematuros. Seu uso precoce pode estar associado a redução de casos cirúrgicos. Mais uma vez observa-se o registro do fármaco no Brasil, mas a exclusão de uma forma farmacêutica específica voltada a casos mais especializados. O próprio Ministério da Saúde Brasileiro já apontou que o público pediátrico é o mais prejudicado com a ausência de normas regulatórias que facilitem o registro de medicamentos para doenças raras e negligenciadas [33, 34].

Como observado nesse estudo, há uma grande tendência internacional em relação ao registro de algumas doenças, como as oncológicas e as metabólicas [1, 27, 30]. Isso se deve essencialmente a interesses comerciais que vem influenciando consideravelmente o desenvolvimento de medicamentos para tratamento de determinados grupos de doenças raras cujo foco envolve alternativas terapêuticas que deem maior rentabilidade [29, 30].

Essas doenças representam uma grande carga para o paciente e para a família/cuidadores, cujo impacto geralmente não é levado em consideração nas análises de

custo-efetividade padrão e mesmo com grande interesse mercadológico, quando os mecanismos de registro são complexos é comum que haja desestímulo ao registro em países de renda média ou em desenvolvimento [12, 14].

Apesar do grande número de indicações voltadas as doenças raras, é necessário frisar que na análise de carga global de doença (DALY) focada em doenças crônicas não transmissíveis como as neoplasias pode demonstrar tendência de que esses medicamentos possam no futuro ter ampliação de uso de cânceres mais raros, para cânceres mais frequentes por exemplo [24]. Entretanto, observa-se também que alguns que teriam uma menor carga de doença nos EUA ou na Europa, representam um grande problema de saúde pública no Brasil, como por exemplo a Miltefosina, registrado como a medicamento órfão no FDA e atualmente importado sem registro na Anvisa para uso no SUS por se tratar do único medicamento oral disponível para leishmaniose [35-37].

Trata-se de um medicamento adquirido mesmo sem registro, porém uma exceção a regra, pois no Brasil uma licença válida é requisito fundamental para a comercialização ao público ou aquisição e distribuição pelo sistema de saúde. O grande número de itens sem registro identificados nesse estudo aponta para uma maior pressão por importações particulares excepcionais e fomento a judicialização de medicamentos. O que além de gerar inequidades de acesso, dificulta o processo inclusive de monitoramento da segurança de uso comum num processo após registro [28, 36, 38].

Um esforço de inovação normativa no Brasil e uma harmonização com regras sobre medicamentos órfãos internacionais podem favorecer inclusive a colaboração entre centros de pesquisa, indústrias farmacêuticas, representantes de pacientes, autoridades sanitárias e provedores de assistência à saúde para o enfrentamento às doenças raras ou doenças negligenciadas no país [29-31, 39, 40].

CONCLUSÃO

O equilíbrio entre a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos e a geração de evidências científicas robustas deve ser mediado pela construção de aspectos regulamentares específicos que potencialmente viabilizarão o acesso a medicamentos ditos seguros do ponto de vista clínico. Isso remete, portanto, à necessidade clara de evolução normativa quanto aos medicamentos para tratamento de doenças raras no Brasil em contraposição ao já estabelecido internacionalmente em países desenvolvidos.

O envolvimento dos diversos atores de maneira integrada é fundamental no que se refere à criação e implementação efetiva de programas e políticas específicas que remetam a recursos de informação, pesquisas básicas, atendimento clínico, incentivos à pesquisa e ao desenvolvimento de medicamentos que garantam os direitos de acesso à assistência à saúde dos pacientes com doenças raras no Brasil.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não relatam nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. E. Tambuyzer, B. Vandendriessche, C.P. Austin, P.J. Brooks, K. Larsson, K.I. Miller-Needleman, *et al.*, Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **19**(2), 93-111 (2020).
2. R. Wiest, G. Balbinotto-Neto, F. Cipriani, A economia das doenças raras: Teoria, evidências e políticas públicas, *Revista da Associação Mineira de Direito e Economia*, **6**, 163–179 (2010).
3. M.A. Ahmed, M. Okour, R. Brundage, R.V. Kartha, Orphan drug development: the increasing role of clinical pharmacology, *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, **46**(5), 395–409 (2019).
4. United States Congress, *Orphan Drug Act of 1983*, Washington, 1983.
5. Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos, URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726>.
6. M. Herder, What is the purpose of the Orphan Drug Act? *PLoS Med.*, **14**(1), e1002191 (2017).
7. K. Jayasundara, A. Hollis, M. Krahn, M. Mamdani, J.S. Hoch, P. Grootendorst, Estimating the clinical cost of drug development for orphan versus non-orphan drugs, *Orphanet J. Rare Dis.*, **14**, 12 (2019).
8. A.K. Kakkar, N. Dahiya, The evolving drug development landscape: From blockbuster to niche busters in the orphan drug space, *Drug Dev. Res.*, **75**(4), 231–234 (2014).

9. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução - RDC No 205, de 28 de Dezembro de 2017.
10. M. Berdud, M. Drummond, A. Towse, Establishing a reasonable price for an orphan drug, *Cost Eff. Resour. Alloc.*, **18**, 31 (2020).
11. J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen, Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs, *J. Health Econom.*, **47**, 20–33 (2016).
12. M. Czech, A. Baran-Kooiker, K. Atikeler, M. Demirtshyan, K. Gaitova, M. Holownia-Voloskova, A. Turcu-Stiolica, C. Kooiker, O. Piniashko, N. Konstandyan, O. Zalis'ka, J. Sykut-Cegielska, A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 Eurasian countries, *Front. Public Health*, **7**, 416 (2020).
13. R.S. Santana, S.N. Leite, Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza, *Rev. Panam. Salud Pública*, **40**(5), 355–361 (2016).
14. M. Paulden, T. Stafinski, D. Menon, C. McCabe, Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: A scoping review and decision framework, *Pharmacoeconomics*, **33**(3), 255–269 (2015).
15. European Commission, *Community Register of orphan medicinal products*, 2019.
16. European Commission, *Lists of medicinal products for rare diseases in Europe*, 2019.
17. Food and Drug Administration, *List of FDA Orphan Drugs*, 2019.
18. Food and Drug Administration, *Orphan Drug Designations and Approvals*, 2019.
19. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *Registro de Medicamentos da Anvisa*, 2019.
20. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *Manual das Denominações Comuns Brasileiras – DCB*, 2013.
21. World Health Organization, *ATC/DDD Index 2019*, Geneve, 2019, URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AC06
22. World Health Organization, *ICD 10 – International Classification of Diseases*, Geneve, 2019.

23. M. Naghavi, Estudo de carga global de doença 2015: resumo dos métodos utilizados, *Rev. Bras. Epidemiol.*, **20**(1), 4–20 (2017).
24. I. da Costa-Leite, J. Gonçalves-Valente, J.M. de Andrade-Schramm, R. Paiva-Daumas, R.d.N. Rodrigues, M.d.F. Santos, A. Ferreira de Oliveira, R. Sabino da Silva, M. Rodrigues-Campos, Jurema Corrêa da Mota, Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008, *Cad. Saúde Pública (Rio de Janeiro)*, **31**(7), 1551–1564 (2015).
25. R.J.G. Arnold, L. Bighash, A. Bryón-Nieto, G.T. Branco de Araújo, J.G. Gay-Molina, F. Augustovski, The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: Orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America, *F1000Res.*, **4**, 57 (2015).
26. S. Nguengang-Wakap, D.M. Lambert, A. Olry, C. Rodwell, C. Gueydan, V. Lanneau, *et al.*, Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database, *Eur. J. Hum. Genet.*, **28**(2), 165–173 (2020).
27. V. Giannuzzi, R. Conte, A. Landi, S.A. Ottomano, D. Bonifazi, P. Baiardi, F. Bonifazi, A. Ceci, 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.*, **12**, 64 (2017).
28. O. Blin, M.N. Lefebvre, O. Rascol, J. Micallef, Orphan drug clinical development, *Therapie*, **75**(2), 141–147 (2020).
29. H.I. Hyry, T.M. Cox, J.C.P. Roos, Saving orphan drug legislations: Misconceptions and clarifications, *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, **16**(1), 111–117 (2016).
30. P. Rana, S. Chawla, Orphan drugs: Trends and issues in drug development, *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, **29**(5), 437–446 (2018).
31. J.J. Darrow, J. Avorn, A.S. Kesselheim, FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018, *JAMA, J. Am. Med. Assoc.*, **323**(2), 164–176 (2020).
32. R.D. Cançado, C. Lobo, I.L. Ângulo, P.I.C. Araújo, J.A. Jesus, Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxíureia na doença falciforme, *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, **31**(5), 361–366 (2009).
33. A. Ohlsson, S.S. Shah, Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2019**(6), CD004213 (2019).

34. R. Santos-Santana, E. de Oliveira-Lupatini, R. Ramos-Sena, E. Costa-Lima, M.P. Furtado de Oliveira, Small doses of a great challenge: 26 recommendations for pediatric pharmaceutical services in Brazil, *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, **9**(1), e091.008 (2018).
35. R. Boy, I.V.D. Schwartz, B.C. Krug, L.C. Santana-da-Silva, C.E Steiner, A.X. Acosta, E.M. Ribeiro, M.F. Galera, P.G.C. Leivas, M. Braz, Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I, *J. Med. Ethics*, **37**, 233–239 (2011).
36. R. Santos-Santana, E. de Oliveira-Lupatini, S. Nair-Leite, Registro e incorporação de tecnologias no SUS: barreiras de acesso a medicamentos para doenças da pobreza? *Cienc. Saude Colet.*, **22**(5), 1417–1428 (2017).
37. T.P.C. Dorlo, M. Balasegaram, J.H. Beijnen, P.J. de Vries, Miltefosine: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis, *J. Antimicrob. Chemother.*, **67**(11), 2576–2597 (2012).
38. C.R. Dos Santos-Teodoro, R. Caetano, B. Godman, A.L. Almeida Dos Reis, A. de Araújo-Maia, M.d.C. Barbosa-Ramos, C.G.S. Osorio-de-Castro, Federal procurement of unlicensed medicines in Brazil: Findings and implications, *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, **17**(6), 607–613 (2017).
39. S.U. Weerasooriya, The impact of orphan drug policies in treating rare diseases, *Health Info. Libr. J.*, **36**(2), 179–184 (2019).
40. O. Sola-Morales, Funding orphan medicinal products beyond price: Sustaining an ecosystem, *Eur. J. Health Econom.*, **20**(9), 1283–126 (2019).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

F.R. de Matos-Lopes, N. Monsore de Sá, R. Fonseca-Lima, N.U. Leão-Tavares, R. Santos-Santana, A lacuna regulatória de medicamentos órfãos impacta na disponibilidade de alternativas terapêuticas no Brasil?, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **51**(2), 735-751 (2022). <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n2.98783>