

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Tendências Evolutivas e Desafios no Desenvolvimento de Terapias para Doenças Raras: Uma revisão sobre Definições, Avanços Regulatórios e Tecnológicos no Brasil

Sara Mariano Franco

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Marco Antonio
Stephano

São Paulo

2024

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	3
LISTA DE TABELAS	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. OBJETIVO	11
3. METODOLOGIA	12
4. DISCUSSÃO	13
4.1. Avaliação do Registro dos últimos 18 anos	13
4.2. O Registro para Doenças Raras.....	16
4.2.1. Mecanismos para acelerar aprovação	18
4.3 Obstáculos ao registro	21
4.3.1. Acesso aos medicamentos para Doenças Raras	21
4.3.2. Diagnóstico.....	22
4.3.3. Estudos Clínicos	24
4.3.4. Terapias e Tecnologias.....	26
5. CONCLUSÃO	31
6. REFERÊNCIAS.....	32

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Contagem de aprovações de medicamentos para Doenças Raras pela ANVISA por ano.....	13
Figura 2 - Distribuição de aprovações de medicamentos para Doenças Raras por área terapêutica	14
Figura 3 - Categoria dos medicamentos aprovados	15
Figura 4 - As etapas do processo de registro de medicamentos para Doenças Raras conforme a RDC nº 205/2017	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparativo entre mecanismos antes e depois da RDC nº205/2017	20
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASOs – Oligonucleotídeos antisense

CBPF - Certificação das boas práticas de fabricação

CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DNA – ácido desoxirribonucleico

DOU – Diário Oficial da União

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

FDA – Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos

ODA - Lei das Doenças Raras

PCDTs - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PDP - Parcerias de Desenvolvimento Produtivo

PIB - Produto Interno Bruto

PNTN - Programa Nacional de Triagem Neonatal

RDC - Resolução da diretoria colegiada

RNA - ácidos ribonucleicos

siRNAs - Pequenos RNAs interferentes

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

STF - Supremo Tribunal Federal

RESUMO

As Doenças Raras apresentam definições divergentes em âmbito global. No Brasil, a ANVISA a define como aquela que impacta até sessenta e cinco indivíduos a cada cem mil. Com predominância genética, essas condições afetam cerca de trezentos e cinquenta milhões de pessoas globalmente, com apenas 5% das sete mil doenças possuindo tratamento. As terapias existentes podem aliviar sintomas e complicações, enquanto avanços moleculares expandiram as opções terapêuticas, incentivados por mudanças regulatórias e precificação. No cenário brasileiro, mais de cem produtos foram registrados, porém somente dezenove obtiveram aprovação de 2005 a 2017. O desenvolvimento de novas terapias enfrenta desafios persistentes, incluindo limitações nos ensaios clínicos e diagnósticos onerosos. Sendo assim, é importante analisar a evolução do desenvolvimento de fármacos destinados a Doenças Raras e suas transformações no processo de registro ao longo dos últimos dezoito anos no cenário brasileiro.

ABSTRACT

Rare Diseases have divergent definitions globally. In Brazil, ANVISA defines it as those that impact up to sixty-five individuals per one hundred thousand. With a genetic predominance, these conditions affect around three hundred and fifty million people globally, with only 5% of the seven thousand diseases having treatment. Existing therapies can alleviate symptoms and complications, while molecular advances have expanded therapeutic options, encouraged by regulatory changes and pricing. In the Brazilian scenario, over a hundred products were registered, but only nineteen obtained approval from 2005 to 2017. The development of new therapies faces persistent challenges, including limitations in clinical trials and costly diagnostics. Therefore, it is important to analyze the evolution of drug development for Rare Diseases and their transformations in the registration process over the past eighteen years in the Brazilian context.

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Raras são definidas de forma diferente de acordo com a jurisdição específica responsável, sem consenso internacional para sua definição (Ferreira, 2019). No Brasil é legalmente definida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), como a condição que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos (ANVISA 2017a). Nos Estados Unidos é definida como condição que afeta menos de duzentos mil habitantes do país (Public Law, 2002). Já na Europa a prevalência da condição não deve ser maior do que cinco pessoas em dez mil (EMA, 2000).

As Doenças Raras não têm cura e são geralmente doenças crônicas, progressivas, degenerativas e incapacitantes, estima-se que 80% delas sejam decorrentes de fatores genéticos (Ferreira, 2019). Globalmente afetam aproximadamente trezentos e cinquenta milhões de pacientes (Global Genes, 2023), mais do que o dobro do número de pacientes afetados pela AIDS e câncer combinados (Tambuyzer *et al.*, 2020). Das sete mil Doenças Raras em todo o mundo, apenas 5% recebe um tratamento específico autorizado ou licenciado (Fetro & Scherman, 2020).

São exemplos de Doenças Raras: a Doença de Fabry, Fibrose Cística, Fenilcetonúria, a Hemoglobinúria Paroxística Noturna, a Porfíria Hepática Aguda, Atrofia Muscular Espinhal, Orbitopatia de Graves, Doença de Wilson, entre outras (ANVISA, 2023). A ocorrência de Doenças Raras frequentemente compromete as atividades cotidianas dos pacientes, muitas vezes exigindo apoio familiar ou de cuidadores para suprir suas necessidades diárias (Giugliani *et al.*, 2019). Essa perda de autonomia não apenas influencia negativamente a qualidade de vida do paciente, mas também impacta os familiares e cuidadores, que enfrentam uma sobrecarga de responsabilidades, especialmente considerando a tenra idade de muitos pacientes (Giugliani *et al.*, 2019).

Um tratamento adequado é capaz de reduzir complicações e sintomas, assim como impedir o agravamento e a evolução da doença (Tambuyzer *et al.*, 2020; ANVISA 2023). A indústria farmacêutica tradicionalmente se concentra em medicamentos sintéticos, com estruturas químicas conhecidas e moléculas pequenas, mas os avanços na biologia molecular e na compreensão do genoma humano ampliaram o desenvolvimento de medicamentos, primeiro para terapias baseadas em proteínas (proteínas, peptídeos e anticorpos) e, mais

recentemente, para oligonucleotídeos antisense (ASOs), pequenos ácido ribonucleico (RNAs) interferentes (siRNAs) e terapias gênicas e celulares (Tambuyzer *et al.*, 2020).

No entanto, os avanços da ciência não são o único fator que influenciam esse interesse por novas terapias para Doenças Raras (Tambuyzer *et al.*, 2020). Houveram mudanças significativas na forma como os medicamentos são precificados e reembolsados desde a aprovação da ODA (Orphan Drug Act - Lei das Doenças Raras), nos Estados Unidos (Miller *et al.*, 2021) e desde a Resolução da diretoria colegiada (RDC) nº 205, de 28 de Dezembro de 2017, que estabelece as regras para registro de novos medicamentos e anuência de ensaios clínicos envolvendo medicamentos destinados a tratamento, diagnóstico ou prevenção de Doenças Raras no Brasil (Anvisa 2017a).

Ademais, várias iniciativas regulatórias foram introduzidas para incentivar o investimento no desenvolvimento de medicamentos para pequenas populações de pacientes (Huang *et al.*, 2022), como incentivos financeiros, aprovação acelerada, revisão prioritária, designação de terapia avançada ou inovadora, aprovação condicional e avaliação acelerada (Tambuyzer *et al.*, 2020). Esses programas podem ser usados (em alguns casos, juntos) para terapias tanto para Doenças Raras quanto para doenças mais comuns. Entretanto, uma revisão das aprovações da Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) mostra que esses programas são mais usados para produtos para Doenças Raras (Tambuyzer *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, as iniciativas regulatórias têm desempenhado um papel crucial no desenvolvimento de terapias para Doenças Raras, como evidenciado pelo aumento das designações e aprovações de medicamentos (Huang *et al.*, 2022). No Brasil, mais de cem produtos para Doenças Raras foram registrados ao longo de dezoito anos, porém somente dezenove obtiveram aprovação de 2005 a 2017 (ANVISA 2023). O aumento do número de aprovações a partir de 2017 foi reflexo da introdução da RDC nº 205 em 2017, resolução que proporcionou uma estrutura regulatória mais sólida para o desenvolvimento e a comercialização de tratamentos para Doenças Raras (Miller *et al.*, 2021).

Embora as iniciativas regulatórias tenham progredido, elas não estão acompanhando o ritmo acelerado das tecnologias, evidenciado pelo fato de que

a grande maioria (95%) das Doenças Raras ainda carece de tratamento em todo o mundo (Miller *et al.*, 2021). O desenvolvimento e aprovação de terapias para Doenças Raras enfrentam desafios significativos, incluindo a limitação de pacientes nos ensaios clínicos (Huang *et al.*, 2022) e a dificuldade, duração e custo elevado do diagnóstico (Boycott & Ardigó, 2018).

Assim, apesar dos avanços significativos e do aumento notável nas aprovações de produtos para tratar Doenças Raras, a grande maioria das cerca de sete mil condições raras conhecidas ainda carece de terapias aprovadas (Miller *et al.*, 2021). Deste modo, compreender a evolução das tendências nesse campo é crucial para otimizar o apoio ao desenvolvimento de produtos voltados para Doenças Raras. Nesse contexto, foi investigado como o desenvolvimento de medicamentos para essas condições evoluiu ao longo das últimas décadas, examinando as aprovações de medicamentos para Doenças Raras ocorridas no Brasil nos últimos dezoito anos.

2. OBJETIVO

Avaliar a evolução do desenvolvimento tecnológico e regulatório de fármacos destinados a Doenças Raras e suas transformações no processo de registro ao longo dos últimos dezoito anos no cenário brasileiro.

3. METODOLOGIA

Uma busca foi realizada em diferentes bases de dados online, como PubMed, Google Acadêmico, SciELO, além de sites de organizações institucionais, FDA, EMA e ANVISA, com a finalidade de fundamentar a revisão. As palavras chaves utilizadas, em português e em inglês, são “Doenças Raras”, “terapias para Doenças Raras”, “registro de Doenças Raras”, “entraves para o registro de Doenças Raras”. Foram utilizados artigos científicos, diretrizes regulatórias e revistas de divulgação tecnológica. Não serão utilizadas revistas sem impacto ou fator de baixo impacto (menor do que 2), além disso, foram excluídas informações de sites em que a divulgação de informação era apenas mercadológica/comercial e não científica.

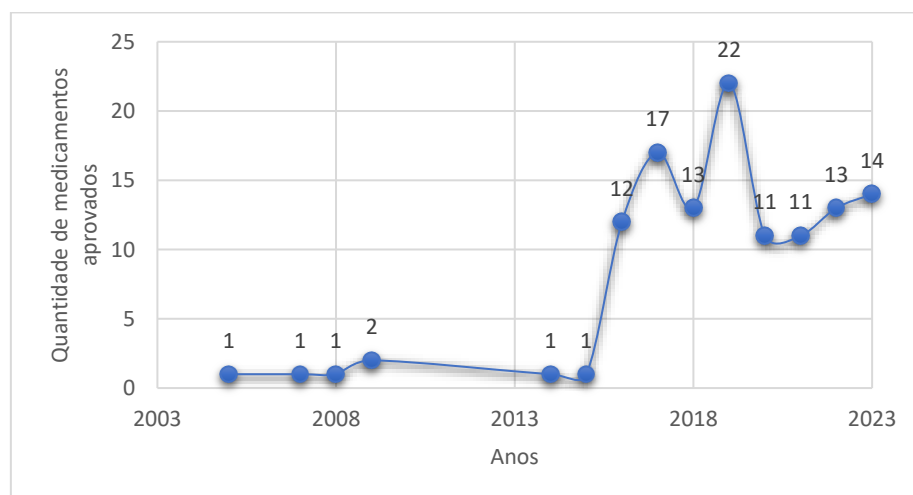
4. DISCUSSÃO

4.1. Avaliação do Registro dos últimos 18 anos

No Brasil, ao longo de dezoito anos, foram registrados mais de cem produtos para Doenças Raras. Entretanto, até 2017, apenas 19 terapias haviam sido aprovadas, antes da introdução da RDC nº205/2017. Em contraste, nos EUA, durante o mesmo período de 2005 a 2017, houveram mais de 100 aprovações (Tambuyzer *et al.*, 2019). Esse cenário reflete o impacto significativo da RDC nº205/2017 no Brasil, incentivando e viabilizando o registro de diversos medicamentos anteriormente indisponíveis no mercado brasileiro (Dharssi *et al.*, 2017).

Uma análise da lista de medicamentos aprovados pela ANVISA revela que, entre 2005 e 2023, foram aprovados 120 medicamentos para Doenças Raras no Brasil. Dessas aprovações, 30% ocorreram antes da introdução da RDC nº 205, enquanto 70% ocorreram após sua implementação em 2017. O ano de 2019 registrou um recorde de aprovações, com 22 novos medicamentos para o tratamento de Doenças Raras. A queda notada na Figura 1 entre os anos de 2020-2021 pode ser atribuída principalmente à pandemia de COVID-19 em 2020, que teve um impacto negativo na produção, pesquisa, desenvolvimento e lançamento de novos medicamentos não relacionados à COVID-19 (Malathi *et al.*, 2021).

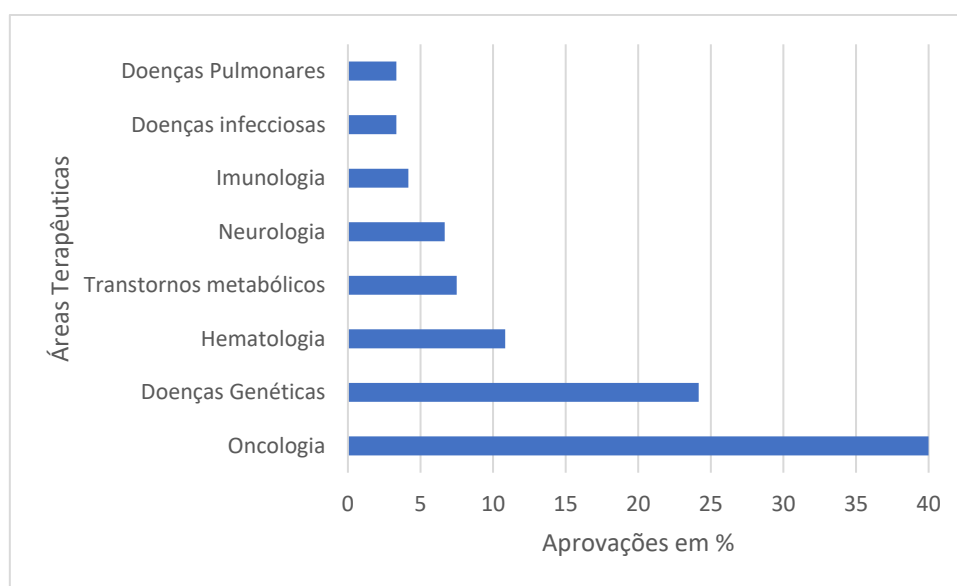
Figura 1- Contagem de aprovações de medicamentos para Doenças Raras pela ANVISA por ano.



Fonte: Elaborado a partir de ANVISA pela autora (2024).

Ao analisar as áreas terapêuticas (Figura 2), observa-se uma variação no número de aprovações, com algumas áreas apresentando uma predominância, sendo as cinco áreas terapêuticas com maior número de aprovações: Oncologia (48; 40%), Doenças Genéticas (29; 24%), Hematologia (13; 10%), Transtornos Metabólicos (9; 7,5%) e Neurologia (8; 6,6%), conforme demonstra a Figura 2.

Figura 2 - Distribuição de aprovações de medicamentos para Doenças Raras por área terapêutica



Fonte: Elaborado a partir de ANVISA pela autora (2024).

Pode-se observar que a área terapêutica com o maior número de aprovações é a Oncologia, o que se justifica pelo aumento da taxa de desenvolvimento de produtos oncológicos desde 2000 nos EUA (Scott *et al.*, 2023). Além disso, durante décadas, os tratamentos para o câncer limitavam-se a agentes citotóxicos, afetando tanto células cancerígenas quanto tecidos saudáveis que se dividiam intensamente. No entanto, o cenário de tratamento mudou com o surgimento de terapias direcionadas para aproveitar as suscetibilidades genéticas das células cancerígenas, resultando na morte seletiva dessas células (Scott *et al.*, 2023).

Um exemplo notável dessa abordagem é o selumetinibe, comercializado como Koselugo®, um inibidor de quinase aprovado no Brasil em 2021 como o primeiro tratamento para uma doença rara, a neurofibromatose tipo 1 (NF1), uma

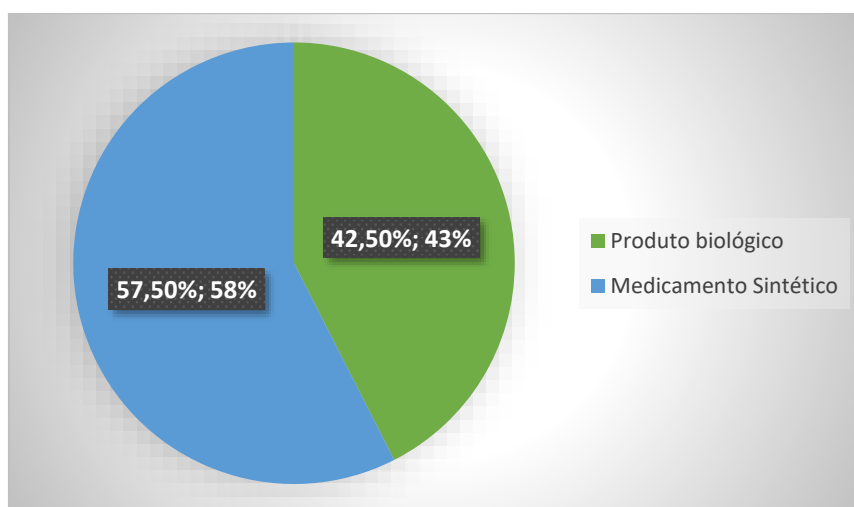
condição autossômica dominante rara causada por mutações germinativas no gene supressor de tumores NF1 (Bula Koselugo®, 2024).

Conforme análise, até meados de 2018, os produtos mais aprovados eram predominantemente para distúrbios genéticos. Uma possível razão para esse foco inicial em doenças genéticas pode estar relacionada à triagem genética populacional realizada no Brasil apenas para recém-nascidos (Passos-Bueno *et al.*, 2014), o que pode ter incentivado a pesquisa e o registro de medicamentos para pacientes com distúrbios genéticos. Por exemplo, em 2011, aproximadamente 600 pessoas recebiam medicação do Sistema Único de Saúde (SUS) para terapia de reposição enzimática para a doença de Gaucher (Passos-Bueno *et al.*, 2014).

Outro aspecto relevante a ser considerado na análise dos medicamentos registrados é a distinção entre medicamentos sintéticos e biológicos. Observa-se que, para Doenças Raras, existe um equilíbrio entre os medicamentos sintéticos (58%) e biológicos (42%) registrados, conforme Figura 3.

Os medicamentos sintéticos consistem em moléculas pequenas, simples e estáveis, que podem ser reproduzidas em cópias idênticas e são produzidos por meio de reações químicas. Por outro lado, os medicamentos biológicos são compostos por moléculas grandes, complexas e menos estáveis, impossibilitando a produção de cópias idênticas, e geralmente são produzidos por biossíntese em células vivas.

Figura 3 - Categoria dos medicamentos aprovados



Fonte: Elaborado a partir de ANVISA pela autora (2024).

4.2. O Registro para Doenças Raras

As Doenças Raras representam um desafio significativo para a saúde pública, uma vez que exercem um enorme impacto nos recursos orçamentários, especialmente em nações com limitações financeiras (Pirett & Medeiros, 2017). Países que dispõem de maiores investimentos em saúde como a França e Alemanha, têm estabelecido planos nacionais específicos para abordar o registro de medicamento para Doenças Raras, com sólido respaldo financeiro nacional, amplo acesso a tratamentos, programas de pesquisa robustos, redes coordenadas e colaborações internacionais eficazes (Dharssi *et al.*, 2017).

No Brasil, em 2014, foi estabelecida a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras em resposta à alta incidência de patologias classificadas como raras e à carência de políticas públicas voltadas para o seu tratamento. Este marco exemplifica a colaboração entre diversas associações de pacientes afetados por diferentes doenças, que encontraram na definição de "Doenças Raras" uma forma para fortalecer sua voz e aumentar sua visibilidade (Lima, 2018). Essa iniciativa foi crucial para a capacitação de profissionais de saúde especializados, possibilitando a formação de equipes qualificadas para atender adequadamente os pacientes afetados por essas condições (Dharssi *et al.*, 2017).

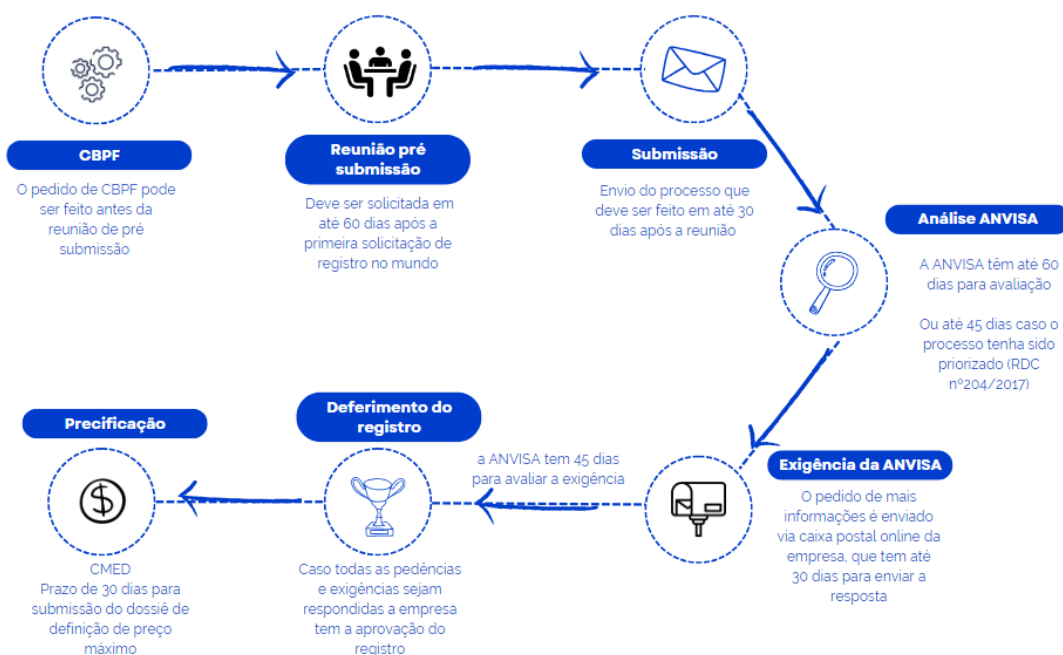
Um marco para o registro de medicamentos no país ocorreu em 29 de dezembro de 2017, com a publicação da RDC nº 205 de 28 de dezembro de 2017. Essa resolução estabelece um procedimento especial para a aprovação de ensaios clínicos, certificação das boas práticas de fabricação (CBPF) e registro de novos medicamentos destinados ao tratamento, diagnóstico ou prevenção de Doenças Raras (ANVISA, 2017a). A RDC nº205/2017 estabelece um protocolo específico para o registro de medicamentos destinados ao tratamento de Doenças Raras, representando uma iniciativa para estimular um maior engajamento por parte da indústria farmacêutica na submissão de medicamentos para esse fim no país e para agilizar o processo de análise, visando garantir uma entrega mais rápida do tratamento ao paciente (ANVISA, 2017a).

Antes da implementação da RDC nº 205/2017, não havia uma regulamentação específica para medicamentos destinados ao tratamento de Doenças Raras. A única opção para agilizar o processo era através do apoio da

RDC nº 28 de 04 de abril de 2007, atualmente revogada, que permitia aos medicamentos para Doenças Raras passarem por uma revisão prioritária, com uma decisão sobre a aprovação em até 75 dias. No entanto, o prazo nem sempre era respeitado pela agência reguladora, resultando em um tempo de espera que variava entre 13 e 30 meses (Dharssi *et al.*, 2017). A introdução da RDC nº 205 em 2017 agilizou o processo de aprovação de medicamentos para Doenças Raras, encurtou os prazos de análise e trouxe flexibilização de requisitos sem comprometer a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos (ANVISA 2017a).

Nesse aspecto, a RDC nº 205/2017 estabelece critérios para assegurar o registro de medicamentos, inicialmente, a empresa interessada deve requerer à ANVISA a realização de uma reunião pré-submissão, a qual deve ser solicitada até sessenta dias após o primeiro pedido de registro da molécula no mundo, seja em outra autoridade reguladora como FDA, EMA, entre outras. Durante essa reunião, a empresa apresenta evidências de que o medicamento é indicado para uma doença considerada rara no país. No caso de produtos desenvolvidos localmente, a reunião pode ser solicitada a qualquer momento. Após a reunião, a empresa dispõe de até 30 dias para enviar o pedido de registro inicial, e a agência tem até 60 dias para avaliar a solicitação, podendo emitir ou não exigências técnicas, que por sua vez, consistem em solicitações de esclarecimentos por parte da ANVISA sobre os documentos e/ou informações fornecidos pela empresa na petição. De acordo com a resolução, a empresa tem até 30 dias para responder à exigência, e a agência, 45 dias para avaliar. Novas exigências podem ser emitidas seguindo os mesmos prazos de resposta e análise, até que a agência emita o parecer conclusivo da análise, podendo aprovar ou rejeitar o pedido de registro do medicamento. Após receber o registro inicial, que se dá através da publicação em deferimento em Diário Oficial da União (DOU), a empresa tem um prazo de até trinta dias para submeter o dossiê de definição de preço máximo, contados a partir do primeiro dia útil após a publicação do registro do medicamento. Após ser precificado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o medicamento poderá ser comercializado e a empresa tem até um ano para que o medicamento chegue ao mercado. A Figura 4 esquematiza as etapas do processo de registro de medicamentos citadas acima.

Figura 4 - As etapas do processo de registro de medicamentos para Doenças Raras conforme a RDC nº 205/2017



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

4.2.1. Mecanismos para acelerar aprovação

As autoridades reguladoras em todo mundo têm buscado formas de facilitar o acesso a inovações em medicamentos seguros e eficazes. Em resposta a essa necessidade, têm implementado vias de registro destinadas a acelerar o desenvolvimento, submissão e/ou análise de autorizações de comercialização com incentivos financeiros, aprovação acelerada, revisão prioritária e aprovação condicional (Tambuyzer *et al.*, 2020). O Brasil adota um processo de revisão acelerada, em linha com práticas similares adotadas pelo Canadá e México (Dharssi *et al.*, 2017), através da RDC nº 205/2017, que estabelece mecanismos para acelerar a aprovação de produtos destinados ao tratamento de Doenças Raras. Além de simplificar o tempo de análise, essa resolução permite relatórios de segurança e eficácia que incluam estudos de fase II já concluídos e estudos de fase III em andamento, ou sem a apresentação de estudos clínicos fase III, com complementação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro. O registro poderá ser cancelado ou a indicação

do medicamento modificada caso os estudos falhem em demonstrar benefício clínico suficiente.

Outra estratégia para acelerar o processo de aprovação é a análise prioritária (Tambuyzer *et al.*, 2020), em que a ANVISA adotou o mecanismo de priorização de análise desde 2008, no entanto, foi a RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, que fortaleceu as diretrizes para a categorização prioritária de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos (ANVISA 2017b). É importante observar que essa regulamentação não se restringe apenas a medicamentos para Doenças Raras, abrangendo também medicamentos que atendam a outros critérios, como novos medicamentos destinados à população pediátrica ou medicamentos envolvidos em Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP), entre outros. No caso específico de medicamentos para Doenças Raras, a RDC prevê uma redução no prazo de avaliação pela ANVISA em 15 dias, o que significa que a agência tem um período de 45 dias para emitir sua primeira manifestação em relação às petições que foram priorizadas.

A Tabela 1 traz alguns dos mecanismos para aprovação que foram possibilitados pela RDC nº 205/2017 e a RDC nº 204/2017.

Tabela 1 - Comparativo entre mecanismos antes e depois da RDC nº205/2017

Mecanismos	Anterior a RDC nº205/2017	Atualmente
Classificação de doença Rara	Aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população geral.	Aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica;
Priorização de análise	Pela RDC nº28/2007 prazo de 75 dias	Pela RDC nº205/2017 prazo de 60 dias Pela RDC nº204/2017 prazo de 45 dias
Termo de Compromisso	Não existia	A ANVISA permite o envio da documentação após a concessão do registro, mediante assinatura de um termo de compromisso.
Aprovação acelerada	Não existia	AANVISA aceita relatórios abrangentes de segurança e eficácia, os quais podem incluir estudos de fase II já concluídos e estudos de fase III em andamento.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

4.3. Obstáculos ao registro

Muitos pacientes com Doenças Raras enfrentam barreiras no acesso aos cuidados de saúde e menos de 10% recebem tratamento específico para a doença (Giugliani *et al.*, 2019). Diagnósticos tardios, acesso limitado a recursos e ausência de tecnologias específicas impedem os pacientes de receber cuidados adequados e oportunos (Kempf *et al.*, 2018).

4.3.1. Acesso aos medicamentos para Doenças Raras

A aprovação do registro pela agência reguladora não assegura automaticamente o acesso dos usuários do sistema público e privado de saúde. Para que os pacientes possam utilizá-lo no sistema público, é necessário que o medicamento seja incluído no rol de produtos oferecidos pelo SUS. Essa inclusão é determinada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), criada em 2011. Esta, por sua vez avalia critérios como eficácia, relação custo-benefício para o paciente e disponibilidade de recursos no orçamento do Ministério da Saúde para cobrir os custos do tratamento (Passos-Bueno *et al.*, 2014).

Atualmente, 35 Doenças Raras são contempladas por Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs), e, com isso, têm a dispensação de medicamentos garantida pelo SUS (Ministério da Saúde, 2024). Os órgãos e entidades envolvidos na definição das PCDTs são o Ministério da Saúde, a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Dentre as 35 Doenças Raras com solicitações de incorporação de medicamentos, esclerose múltipla teve o maior número de solicitações, doze ao total, sendo que apenas cinco destas foram incorporadas. Também podemos destacar a espondilite anquilosante (cinco solicitações, quatro incorporadas); acromegalia (quatro solicitações, uma incorporada), hipertensão arterial pulmonar (cinco solicitações, três incorporadas) e mucopolissacaridose (quatro solicitações, quatro incorporadas) (Ministério da Saúde, 2024).

Esse número representa uma parcela diminuta, especialmente considerando que entre 2012 e 2023 houveram aproximadamente 70 solicitações para

incorporação de medicamentos destinados ao tratamento de Doenças Raras. Isso evidencia que muitos medicamentos não são incorporados no SUS, o que priva muitos pacientes do acesso a esses tratamentos, que como resultado, muitos pacientes se veem obrigados a buscar soluções por meio de medidas judiciais (Ministério da Saúde, 2024).

Em outubro de 2017, o Ministério da Saúde estabeleceu o Núcleo de Judicialização, com o objetivo de aprimorar a segurança dos pacientes que buscam ações judiciais na área da saúde e garantir o atendimento de todas as demandas direcionadas à União (Ministério da Saúde, 2024). Um exemplo recente de sucesso nesse processo ocorreu em setembro de 2023, quando o Supremo Tribunal Federal (STF) determinou que o medicamento Spinraza®, de alto custo e utilizado no tratamento da doença rara de amiotrofia espinhal progressiva do tipo 1, deveria ser coberto pelo plano de saúde, com ressarcimento da União (JusBrasil, 2023). Contudo, tais casos ainda são excepcionais e a posição predominante do STF é de que o Estado não é obrigado a fornecer medicamentos de alto custo solicitados judicialmente, a menos que estejam previstos na lista do Programa de Dispensação de Medicamentos em Caráter Excepcional do SUS.

Neste contexto, portanto, a RDC nº 205/2017 representou mais uma iniciativa visando aprimorar o cuidado com os pacientes que sofrem de Doenças Raras, já que a ANVISA buscou através dela estimular o registro de medicamentos para tais condições no território nacional, com o intuito de mitigar a dependência da judicialização.

4.3.2 Diagnóstico

Um diagnóstico preciso e em momento oportuno depende da disponibilidade e acessibilidade de programas e serviços de rastreio (Dharssi *et al.*, 2017). Mais de 40% dos pacientes com Doenças Raras, têm atraso no tratamento devido a erros de diagnósticos ou diagnósticos tardios (Giugliani *et al.*, 2019). A triagem neonatal tem o potencial de contribuir para um diagnóstico precoce e é capaz de mitigar consequências futuras graves como morte, já que

várias condições podem ser identificadas a partir de uma única amostra de sangue coletada no nascimento (Dharssi *et al.*, 2017).

Em relação a programas de diagnóstico, de acordo com o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), o Brasil possui uma triagem neonatal disponível para 6 Doenças Raras: Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Doença Falciforme e outras hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Hiperplasia Adrenal Congênita e Deficiência de Biotinidase (Ministério da Saúde, 2024). Uma quantidade impressionante quando comparado a outros países como França que possui triagem neonatal apenas para 2 Doenças Raras, ou Argentina que ainda não possui triagem neonatal (Dharssi *et al.*, 2017). No entanto, é um número modesto se comparado com os programas de outros países como Taiwan com 26 doenças e Alemanha com 15 doenças (Dharssi *et al.*, 2017).

Para além da fase neonatal, o diagnóstico de Doenças Raras pode ser ainda mais desafiador, resultando em consideráveis atrasos e erros de diagnósticos (Dharssi *et al.*, 2017). No Brasil, o diagnóstico em adultos é frequentemente demorado devido à falta de conhecimento dos profissionais de saúde sobre essas condições (Lima, 2018). Além disso, é prejudicado pela escassez de exames complementares específicos e pela complexidade no acesso a tecnologias diagnósticas, muitas vezes facilitado para pacientes da rede privada através de seguro saúde (Lima, 2018). Em algumas situações, a indústria farmacêutica desempenha um papel ao subsidiar exames para doenças cujas medicações elas detêm, ocupando um espaço que seria de responsabilidade do Estado (Lima, 2018).

As associações também complementam essa rede ao conectar pacientes e pesquisadores (Lima, 2018), ao desempenharem um papel crucial na conscientização sobre Doenças Raras e na promoção do acesso ao diagnóstico precoce (Dharssi *et al.*, 2017). Como por exemplo a mobilização de pacientes com fibrose cística que teve um papel significativo na determinação das doenças que são incluídas nos programas de rastreamento no Brasil (Dharssi *et al.*, 2017). Além disso, é importante destacar que essas associações colaboram com as secretárias estaduais de saúde para garantir a disponibilidade de medicamentos nos centros de dispensação, e pressionam as autoridades estaduais quando os medicamentos não estão acessíveis. Em alguns casos, as

associações assumem o papel de intermediário público, organizando o cadastro e a distribuição de medicamentos para os pacientes (Lima, 2018).

É fundamental destacar que a presença de programas abrangentes de diagnóstico e triagem neonatal pode diminuir consideravelmente a jornada diagnóstica dos pacientes e superar o hiato entre o início da doença e o diagnóstico. Para muitos países, essa lacuna representa uma grande barreira no acesso aos cuidados médicos (Dharssi *et al.*, 2017).

4.3.3 Estudos Clínicos

Para muitas Doenças Raras, a ausência de tratamentos eficazes e a limitação da informação sobre sua progressão são desafios (Giugliani *et al.*, 2019). Portanto, a investigação sobre a história natural, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às Doenças Raras e os ensaios clínicos são necessários para desenvolver uma base para a descoberta e desenvolvimento de medicamentos específicos (Dharssi *et al.*, 2017). Pesquisas clínicas sobre Doenças Raras enfrentam muitos desafios, pois os ensaios são realizados em pequenas populações (Flotte & Gessler, 2022), logo, há necessidade de um desenho de estudo clínico alternativo para obter dados de segurança e eficácia otimizados (Giugliani *et al.*, 2019). Os ensaios são frequentemente realizados à escala internacional e podem estar sujeitos a múltiplas e complexas fiscalizações das agências reguladoras e serem afetados pelos costumes, culturas e práticas locais (Kempf *et al.*, 2018).

Metade dos afetados por Doenças Raras são crianças, tornando essencial pesquisas clínicas que garantam proteções adicionais, benefícios diretos e riscos mínimos (Kempf *et al.*, 2018). Dependendo do medicamento, podem existir vias de desenvolvimento tanto para indicações pediátricas quanto adultas simultaneamente, ou exclusivamente para indicações pediátricas (Kempf *et al.*, 2018). Quando o curso da doença e os efeitos do medicamento são suficientemente semelhantes em adultos e pacientes pediátricos, a agência reguladora pode concluir que a eficácia pediátrica pode ser extrapolada a partir de estudos adequados e bem controlados em adultos, geralmente complementados com outras informações obtidas em pacientes pediátricos, tais como estudos farmacocinéticos. A extrapolação da eficácia baseia-se nas

seguintes evidências: 1- O curso da doença é suficientemente semelhante em adultos e crianças; 2- A resposta ao tratamento é suficientemente semelhante em adultos e crianças; 3- Os adultos e as crianças têm uma relação exposição-resposta suficientemente semelhante ou a dose pediátrica correspondente à exposição do adulto pode ser determinada quando já existe certeza sobre a resposta (Kempf *et al.*, 2018).

Neste aspecto, as submissões regulatórias desempenham um papel crucial no ciclo da pesquisa clínica, como a RDC nº 205/2017, que estabelece procedimento especial para aprovação de ensaios clínicos e registro de produtos sob investigação para tratamento, diagnóstico ou prevenção de Doenças Raras (Giugliani *et al.*, 2019). No contexto brasileiro, os protocolos de estudo devem passar por uma rigorosa avaliação e aprovação pelo comitê de ética local. Além disso, quando há envolvimento de patrocinadores internacionais, esses protocolos são submetidos à análise da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Projetos voltados para o desenvolvimento de novas terapias são sujeitos à avaliação da ANVISA (ANVISA 2017). Em casos que envolvem produtos geneticamente modificados, é necessário a avaliação adicional por parte dos comitês locais e nacionais de biossegurança (Giugliani *et al.*, 2019).

Desde o início de 2012, todos os materiais de solicitação de ensaios clínicos são submetidos por meio do banco de dados eletrônico nacional e unificado do Brasil, denominado “Plataforma Brasil” (Giugliani *et al.*, 2019). A implementação do sistema “Plataforma Brasil”, juntamente com diversas outras medidas (como o aumento de consultores *ad-hoc*), reduziu o tempo de revisão regulatória (Giugliani *et al.*, 2019). O dossiê regulatório (incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) deverá estar de acordo com a RDC nº 466/2012 e suas normas complementares para CONEP, e RDC 09/2015 para medicamentos para ANVISA (Giugliani *et al.*, 2019). O processo de aprovação do ensaio clínico pode ocorrer de 3 a 6 meses, e após sua aprovação uma visita ao local é agendada e o estudo pode começar a recrutar pacientes (Giugliani *et al.*, 2019).

Outro desafio está relacionado ao recrutamento e retenção dos pacientes no estudo clínico, nos quais os pacientes devem ser elegíveis para aderir ao protocolo de investigação de acordo com os padrões internacionais de boas práticas clínicas (Kempf *et al.*, 2018). O Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Brasil, é reconhecido como centro de referência para doenças genéticas raras e

oferece apoio logístico aos pacientes e seus familiares, como compra de passagens de ônibus/avião, traslado ao centro, hospedagem em hotel, alimentação e outras despesas. Eles também acompanham de perto qualquer evento adverso que os pacientes apresentem ao longo do estudo, para garantir a segurança e integridade do paciente (Giugliani *et al.*, 2019).

Medicamentos para Doenças Raras muitas vezes requerem estudos de Fase 4, realizados após sua comercialização, para fornecer informações adicionais sobre possíveis riscos graves associados a eles. Esses estudos são necessários mesmo quando a aprovação inicial é concedida, especialmente se baseada em efeitos observados em marcadores substitutos, em vez de resultados clínicos diretos, durante um processo de aprovação acelerada (Kempf *et al.*, 2018). Nos últimos anos, as parcerias público-privadas entre instituições acadêmicas e empresas farmacêuticas têm crescido no Brasil (Giugliani *et al.*, 2019). Essa tendência beneficia pacientes com Doenças Raras ao oferecer acesso a terapias experimentais, ao mesmo tempo em que eleva os padrões dos protocolos de pesquisa, fortalecendo a capacidade técnica dos profissionais envolvidos (Giugliani *et al.*, 2019).

4.3.4. Terapias e Tecnologias

As terapias destinadas a tratar Doenças Raras estão intrinsecamente ligadas à discussão sobre diagnóstico (Pogue *et al.*, 2018). Isso se deve ao fato de que muitas das Doenças Raras são de origem genética, e qualquer paciente submetido a testes genéticos deseja compreender quais tratamentos podem ser indicados pelos resultados obtidos (Pogue *et al.*, 2018). Acredita-se que o aumento na disponibilidade de testes de diagnóstico ampliará as opções terapêuticas (Tarailo-Graovac *et al.*, 2016). Contudo, é importante destacar que, embora um diagnóstico preciso possa contribuir significativamente para uma gestão mais eficaz da doença, nem sempre resultará em opções de tratamento imediatas (Tarailo-Graovac *et al.*, 2016).

Doenças relacionadas a distúrbios metabólicos frequentemente respondem bem a terapias que visam suas características fisiopatológicas, como a reposição enzimática e/ou terapia dietética (Tarailo-Graovac *et al.*, 2016). Por

exemplo, a hipofosfatasia é um erro inato do metabolismo para o qual existe terapia de reposição enzimática disponível (Pogue *et al.*, 2018). Desde 2017, a alfa-asfotase (Strensiq®), uma proteína quimérica recombinante contendo um ectodomínio de fosfatase alcalina, tem sido utilizada para o tratamento dessa condição no Brasil (Bula Strensiq®, 2024).

Além de reposição enzimática e terapia dietética as opções de terapia genética e celular estão cada vez mais disponíveis (Pogue *et al.*, 2018), representando estratégias inovadoras no tratamento de doenças genéticas. A terapia gênica, inicialmente voltada para o câncer, agora é usada em doenças genéticas raras (Pogue *et al.*, 2018) e busca corrigir as alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA) responsáveis por essas condições. Essas intervenções podem envolver a substituição do gene defeituoso por um gene saudável ou a inserção de cópias normais desses genes no genoma (Pogue *et al.*, 2018). Apesar de sua lógica simples, o sucesso da terapia genética depende da entrega precisa e eficaz de nova informação genética a uma proporção significativa de células-alvo (Naldini, 2015). Essas células precisam ser capazes de sobreviver e proliferar no organismo hospedeiro para sustentar os efeitos benéficos desejados, sem desencadear respostas negativas indesejadas (Naldini, 2015).

A terapia gênica que emprega células-tronco hematopoéticas e células progenitoras emergiu como um tratamento eficaz para diversas Doenças Raras (Aiuti *et al.*, 2022). Essas células-tronco podem ser obtidas do próprio paciente (autólogas) ou de um doador (alógenas), sendo a última a opção mais comum atualmente (Pogue *et al.*, 2018). Após a coleta das células-tronco e progenitoras do paciente, elas são corrigidas em laboratório antes de serem reintroduzidas após um regime de condicionamento, resultando na expressão do gene transferido ou editado nas células do sangue periférico (Aiuti *et al.*, 2022).

No Brasil, em 2022, foi aprovado o medicamento de terapia gênica CAR-T Cell, chamado Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel), para o tratamento de pacientes adultos com mieloma múltiplo (ANVISA, 2023). Neste tratamento, as células T do paciente são extraídas e geneticamente modificadas para reconhecer as células cancerígenas (Bula Carvykti®, 2024). Apesar das mudanças contínuas nas diretrizes e expectativas das autoridades reguladoras, os produtos de terapia genética baseados em células ainda desafiam as

abordagens convencionais de desenvolvimento e comercialização de medicamentos (Aiuti *et al.*, 2022). Os requisitos atuais para qualificar um produto de terapia genética autóloga baseado em células, incluindo homogeneidade, pureza e potência, às vezes exigem testes rigorosos e caros, que podem exceder o necessário para garantir sua atividade biológica esperada (Aiuti *et al.*, 2022).

Outra tecnologia em ascensão é a utilização de terapias baseadas em RNAs para tratar condições do Sistema Nervoso Central (SNC). No SNC, a barreira hematoencefálica é um mecanismo altamente seletivo, responsável por regular a entrada e saída de metabólitos, peptídeos, proteínas e outras moléculas, incluindo RNAs (Flotte & Gessler, 2022). Essa barreira representa um desafio significativo na entrega de terapias direcionadas, dificultando sua eficácia. Evolutivamente, patógenos como o HIV desenvolveram mecanismos para superar a barreira hematoencefálica e infectar o SNC. No entanto, há a possibilidade de terapias utilizando siRNA, que podem ser modificados para atravessar essa barreira (Flotte & Gessler, 2022).

As terapias baseadas em siRNA funcionam alvejando genes específicos ou moléculas de RNA mensageiros envolvidas no processo da doença, levando à sua inibição ou degradação. Esta abordagem tem-se mostrado promissora no tratamento de várias Doenças Raras, abordando suas causas genéticas subjacentes (Flotte & Gessler, 2022). Um exemplo é a patisirana sódica (Onpattro®), registrada no Brasil em 2020, utilizada para tratar a amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh), uma doença genética rara caracterizada pelo acúmulo de proteína amiloide anormal em vários tecidos e órgãos. Patisiran atua inibindo a produção da proteína transtirretina por meio de siRNA, reduzindo assim o acúmulo de amiloide e retardando a progressão da doença (Bula Onpattro®, 2024). No entanto, o uso da técnica de interferência de RNA está limitado a doenças onde é vantajoso reduzir a atividade de um gene específico (*knockdown*), mesmo que essa redução não seja completa (Pogue *et al.*, 2018).

Além das terapias supracitadas, os anticorpos monoclonais representam uma abordagem terapêutica altamente promissora, destacando-se por sua eficácia impulsionada pela especificidade de sua ação. Sua capacidade de atingir seletivamente antígenos específicos resulta em um espectro de atividade estreito, o que se traduz em uma taxa mais elevada de remissão completa em

comparação com as terapias convencionais (Iwanski, 2022). Esses anticorpos oferecem uma vantagem significativa em relação a outros métodos de tratamento de infecções, uma vez que são projetados para atingir diretamente componentes essenciais do processo infeccioso. Sua notável especificidade reside no reconhecimento e na ligação a um tipo particular de antígeno com afinidade semelhante (Manis & Feldweg, 2020; Iwanski, 2022).

Os anticorpos produzidos naturalmente pelo sistema imunológico em resposta a invasores ou infecções (Manis & Feldweg, 2020), desempenham um papel crucial na defesa do organismo. Os anticorpos monoclonais, por sua vez, são moléculas desenvolvidas em laboratório para imitar ou amplificar essa capacidade de combate a patógenos específicos, como bactérias, vírus e células cancerígenas (Manis & Feldweg, 2020). Derivados de uma única linha de células produtoras, chamada de célula B, eles recebem o nome "monoclonais" devido à sua natureza idêntica (Manis & Feldweg, 2020).

Um exemplo notável de medicamento que incorpora essa tecnologia é o eculizumabe, comercializado como Soliris®, um anticorpo monoclonal humanizado que recebeu registro no Brasil em 2017 para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (Bula Soliris®, 2024), uma condição rara com uma incidência anual de apenas 1 a 10 novos casos por 1 milhão de indivíduos (Iwanski, 2022). Seu mecanismo de ação é baseado no bloqueio da hemólise intravascular mediada pelo complemento, resultando na redução da necessidade de transfusão ou até mesmo na completa eliminação em alguns pacientes (Iwanski, 2022).

Em vista disso, os avanços recentes na ciência têm estimulado o desenvolvimento de uma variedade de medicamentos inovadores, destinados a satisfazer necessidades médicas que anteriormente não tinham alternativas terapêuticas (Tambuyzer *et al.*, 2020). Embora essas tecnologias sejam cruciais para o tratamento de pacientes com Doenças Raras, o número limitado de casos pode tornar o desenvolvimento desses medicamentos menos lucrativo para as empresas farmacêuticas (Aiuti *et al.*, 2022). Isso pode resultar em preços mais elevados para esses medicamentos, dificultando o acesso dos pacientes a esses tratamentos (Iwanski, 2022). As terapias inovadoras para Doenças Raras, como terapia genética, terapia baseada em RNAs, e anticorpos monoclonais, representam avanços significativos no tratamento de condições de difícil manejo.

Embora a disponibilidade de testes genéticos e opções terapêuticas tenha aumentado, é crucial considerar a complexidade da entrega precisa e eficaz dessas terapias, bem como os desafios relacionados aos altos custos e acesso limitado enfrentados pelos pacientes. Vale salientar a importância da RDC nº205/2017, que facilitou o acesso a essas terapias ao diminuir obstáculos burocráticos e impactar o contexto regulatório e político relacionado aos estudos clínicos e à aprovação de terapias para doenças raras. Essa medida possibilitou progressos que proporcionam esperança e uma qualidade de vida aprimorada para os pacientes afetados por doenças raras.

5. CONCLUSÃO

Através deste estudo, foi possível analisar o processo de aprovação de medicamentos para Doenças Raras no Brasil. Até meados de 2017, não havia um fluxo claro estabelecido pela ANVISA para a aprovação de medicamentos destinados a Doenças Raras. Foi somente com a implementação das Resoluções nº 205/2017 e nº 204/2017 que o processo de registro foi definido e facilitado. A agência reduziu o tempo de aprovação e introduziu diversos mecanismos para agilizar o processo, como reuniões pré-submissão, análise prioritária, simplificação de exigências técnicas e revisão acelerada. Como resultado dessas mudanças, mais de 84 medicamentos foram aprovados desde 2017, incluindo terapias inovadoras como terapia genética, terapia baseada em RNAs e anticorpos monoclonais. Essas terapias representam avanços significativos no tratamento de condições que antes não tinham opções adequadas. No entanto, apesar do aumento na disponibilidade de opções terapêuticas, os pacientes ainda enfrentam desafios relacionados aos altos custos e ao acesso limitado aos tratamentos. Esta revisão inicialmente esperava concluir que o avanço tecnológico em novas terapias estava superando as regulamentações relacionadas às Doenças Raras. No entanto, observou-se que ainda existem outros obstáculos importantes, como ensaios clínicos complexos realizados em pequenas populações, diagnóstico tardio e dificuldade de acesso ao tratamento, especialmente para adultos. É importante destacar que, mesmo após o registro, o acesso dos pacientes não é garantido, uma vez que apenas uma pequena parcela das Doenças Raras possui os medicamentos incorporados no SUS. Isso evidencia a necessidade de melhorias no processo de incorporação para garantir um acesso mais equitativo aos tratamentos. Portanto, conclui-se que não basta apenas avançar em tecnologia ou estabelecer novas regulamentações para garantir o acesso dos pacientes às terapias. É necessário um esforço conjunto das partes envolvidas: a agência reguladora, que busca reduzir os tempos de revisão e aprovação; as empresas e os centros de pesquisa, que aceleram os estudos e a produção; e as associações de pacientes, que destacam a importância dos medicamentos e monitoram sua disponibilidade para garantir um acesso mais equitativo e eficaz aos tratamentos necessários.

6. REFERÊNCIAS

AIUTI, Alessandro; PASINELLI, Francesca; NALDINI, Luigi. **Ensuring a future for gene therapy for rare diseases**. Nature Medicine, v. 28, n. 10, p. 1985-1988, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01934-9>

ANVISA(a) - AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- **RDC nº 205, de 28 de Dezembro de 2017**. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 16 junho de 2023.

ANVISA(b) - AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- **RDC nº 204, de 27 de Dezembro de 2017**. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 14 fevereiro de 2024.

ANVISA - AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Produtos de Doenças Raras registrados** Disponível em:<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/doencas-raras-saiba-mais-sobre-o-registro-de-medicamentos#:~:text=Ao%20todo%2C%20j%C3%A1%20s%C3%A3o%20mais%20de%2090%20produtos%20registrados%20no%20pa%C3%ADs.&text=Ne%20sta%20semana%2C%20a%20Anvisa%20preparou,no%20%C3%BAltimo%20dia%20de%20fevereiro>> Acessado em: 06 agosto de 2023.

BOYCOTT, Kym M.; ARDIGÓ, Diego. **Addressing challenges in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases**. Nature Reviews Drug Discovery, v. 17, n. 3, p. 151-152, 2018. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.246>.

Carvykti®. [Bula]. São Paulo: Janssen Cilag Farmacêutica. Disponível em: www.anvisa.com.br/carvyktisite. Acessado em 1 de março de 2024.

DHARSSI, S., WONG-RIEGER, D., HAROLD, M., & TERRY, S. **Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs**. Orphanet journal of rare diseases, 12, 1-13, 2017. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0618-0>

EMA - EUROPE MEDICINE AGENCY. **Orphan regulation: Overview**. Disponível em: <

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation#review-of-orphan-regulation-section>> Acessado em: 16 junho de 2023.

FERREIRA, Carlos R. **The burden of rare diseases**. American journal of medical genetics Part A, v. 179, n. 6, p. 885-892, 2019. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>

FETRO, C., & SCHERMAN, D. **Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality**. Therapies, 75(2), 157-160, 2020 <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.006>

- FLOTTE, T. R., & GESSLER, D. J. **Gene therapy for rare neurological disorders**. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 111(4), 743-757, 2022.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2543>
- GIUGLIANI, L., VANZELLA, C., ZAMBRANO, M. B., DONIS, K. C., WALLAU, T. K. W., COSTA, F. M. D., & GIUGLIANI, R. **Clinical research challenges in rare genetic diseases in Brazil**. *Genetics and Molecular Biology*, 42, 305-311, 2019.
<https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0174>
- GLOBAL GENES. **Rare diseases**. RARE facts. *Global Genes* (2023).
<https://globalgenes.org/rare-facts/>
- HUANG, Y. J., CHAO, W. Y., WANG, C. C., & CHANG, L. C. **Orphan drug development: The impact of regulatory and reimbursement frameworks**. *Drug Discovery Today*, 27(6), 1724-1732. 2022
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.03.002>
- IWANSKI, M., BANASIK, M., GŁOWACKA, A., ŁOŚ, A., TAJCHMAN, P., & TOMASZEK, B. **Monoclonal antibodies in rare disease therapy**. *Advances in Biomedical Research—From Breast Cancer to Immunity&COVID*, 260, 2022.
- JUSBRASIL. **STF decide que medicamento de alto custo deve ser pago pelo plano de saúde** (2023). Disponível em: <
[https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38413](https://www.jusbrasil.com.br/artigos/stf-decide-que-medicamento-de-alto-custo-deve-ser-pago-pelo-plano-de-saude/1976155832#:~:text=Direito%20C3%A0%20Sa%C3%BAde-STF%20decide%20que%20medicamento%20de%20alto%20custo,pago%20pelo%20plano%20de%20sa%C3%BAde&text=A%20Segunda%20Turma%20do%20Supremo,operadoras%20de%20planos%20de%20sa%C3%BAde.>
Acessado em 13 de Fevereiro de 2024.</p>
<p>KEMPF, Lucas; GOLDSMITH, Jonathan C.; TEMPLE, Robert. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. <i>American journal of medical genetics Part A</i>, v. 176, n. 4, p. 773-783, 2018.
<a href=)
- Koselugo®. [Bula]. São Paulo: AstraZeneca do Brasil Ltda. Disponível em: www.anvisa.com.br/koselugosite. Acessado em 10 de março 2024.
- LIMA, M. A. D. F. D. D., GILBERT, A. C. B., & HOROVITZ, D. D. G. **Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras**. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23, 3247-3256, 2018.
<https://doi.org/10.1590/1413812320182310.14762018>
- MALATHI, S.; DHINAKARAN, D. Paul; YOGESSWARI, B. **Impact of Covid-19 on Indian Pharmaceutical Industry**. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, v. 25, n. 6, p. 11155-11159, 2021.
<https://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/7577>

MANIS, J. P., & FELDWEIG, A. M. **Overview of therapeutic monoclonal antibodies**. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.[ažurirano 08.05, 2020]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-monoclonal-antibodies/print>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Dados sobre o Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/dados-do-programa>. Acessado em 05 de fevereiro de 2024.

MILLER, K.L., FERMAGLICH, L.J. & MAYNARD, J. **Using four decades of FDA orphan drug designations to describe trends in rare disease drug development: substantial growth seen in development of drugs for rare oncologic, neurologic, and pediatric-onset diseases**. Orphanet J Rare Dis 16, 265, 2021. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01901-6>

NALDINI, L. (2015). **Gene therapy returns to centre stage**. Nature, 526(7573), 351-360. <https://doi.org/10.1038/nature15818>

Onpattro®. [Bula]. São Paulo: Alnylam Pharmaceuticals, Inc. Disponível em: www.anvisa.com.br/onpattrosite. Acessado em 1 de março de 2024.

PASSOS-BUENO, M. R., BERTOLA, D., HOROVITZ, D. D. G., DE FARIA FERRAZ, V. E., & BRITO, L. A. **Genetics and genomics in Brazil: a promising future**. Molecular genetics & genomic medicine, 2(4), 280, 2014. <https://doi.org/10.1002/mgg3.95>

PIRETT, C. N. S.; MEDEIROS, C. R. **Doenças raras, medicamentos órfãos: reflexões sobre o dark side das organizações da indústria farmacêutica**. Revista Brasileira de Estudos Organizacionais, v. 4, n. 2, p. 437-460, 2017.

POGUE, R. E., CAVALCANTI, D. P., SHANKER, S., ANDRADE, R. V., AGUIAR, L. R., DE CARVALHO, J. L., & COSTA, F. F. **Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources**. Drug discovery today, 23(1), 187-195, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.11.002>

Public Law No: 2002 107-280. 107th Congress **Rare Disease Act of 2002**.

SCOTT, E. C., BAINES, A. C., GONG, Y., MOORE Jr, R., PAMUK, G. E., SABER, H., ... & BEAVER, J. A. **Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century**. Nature Reviews Drug Discovery, 22(8), 625-640, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00723-4>

Soliris®. [Bula]. São Paulo: Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil LTDA. Disponível em: www.anvisa.com.br/solirisite. Acessado em 29 fevereiro 2024.

Strensiq®. [Bula]. São Paulo: Alexion Serviços e Farmacêutica do Brasil LTDA. Disponível em: www.anvisa.com.br/strensiqsite. Acessado em 29 de fevereiro 2024.

TAMBUYZER, E., VANDENDRIESSCHE, B., AUSTIN, C.P. *et al.* **Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead**. Nature

Reviews Drug Discovery 19, 93–111, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0049-9>

TARAILO-GRAOVAC, M., SHYR, C., ROSS, C. J., HORVATH, G. A., SALVARINOVA, R., Ye, X. C., ... & VAN KARNEBEEK, C. D. **Exome sequencing and the management of neurometabolic disorders.** *New England Journal of Medicine*, 374(23), 2246-2255, 2016. DOI:[10.1056/NEJMoa1515792](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515792)

X

SARA
FRANCO

Digitally signed
by SARA
FRANCO
Date: 2024.05.11
17:15:42 -03'00'

Sara Mariano

X

gov.br

Documento assinado digitalmente
MARCO ANTONIO STEPHANO
Data: 13/05/2024 13:09:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Marco A Stephano