

PORTO

12  
10

2023

MPS  
360

# A CAMINHO DA MEDICINA PERSONALIZADA

Secretariado



Centro de Referência  
Doenças Hereditárias do Metabolismo



SÃO JOÃO



European  
Reference  
Network  
for rare or low prevalence  
complex diseases

Network  
Hereditary Metabolic  
Diseases (HMDN)

## **Comissão Científica:**

### **Elisa Leão Teles, MD**

Pediatra, Coordenadora Científica e da equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

### **Esmeralda Rodrigues, MD**

Pediatra, Coordenadora do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

### **Teresa Cardoso, MD**

Internista, Coordenadora do Grupo de Adulto do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

## **Comissão Organizadora:**

### **Elisa Leão Teles, MD**

Pediatra, Coordenadora Científica e da equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

### **Paulo Castro Chaves, MD, PhD**

Internista, Centro de Referências de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

### **Teresa Campos, MD**

Pediatra, Centro de Referências de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, EPE.

### **Helena Santos, MD**

Pediatra, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (Centro afiliado do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo).

### **Mariana Pintalhão, MD**

Internista, CHUSJ Inherited Metabolic Disorders Reference Centre Team.

# AGENDA

MPS  
360

09h00	Abertura	
09h10	A pessoa: a sua singularidade	José Nuno F. Silva, FMUP
09h35	<b>A PATOLOGIA: CARATERIZAR CAUSALIDADE E ENVOLVIMENTO</b>	
Moderadores:	Esmeralda Rodrigues (CHUSJ), João Durães (CHUC), Esmeralda Martins (CHUP)	
09h35	Investigação básica e translacional: aprofundar o conhecimento fisiopatológico	Francisca Coutinho, INSA
09h55	Avaliação Clínica: revendo linhas de orientação	Rita Jotta/Anabela Oliveira, CHULN
10h20	Integração da experiência do binómio pessoa/ família	Teresa Campos / Paulo Chaves, CHUSJ
10h45	<b>PAINEL DISCUSSÃO</b>	
10h55	Pausa para café	
11h15	<b>NOVAS PERSPETIVAS TERAPÉUTICAS</b>	
	Paul Harmatz, UCSF Benioff Children's Hospitals, University of California	
11h45	Questões	
11h50	<b>MEDICINA PERSONALIZADA: PERSPETIVAS E DESAFIOS</b>	
Moderadores:	Luísa Diogo (CHUC), Teresa Cardoso (CHUSJ), Ana Cristina Ferreira (CHULC), Paulo Gonçalves (RD-Portugal)	
11h50	Medicina Personalizada: ponto de situação a nível nacional	Sandra Alves / Paulo Gaspar, INSA
12h10	Os dados, as evidências e a inovação suportando a MP	Ana Azevedo, CHUSJ/FMUP
12h30	Fármacos Órfãos: Acessibilidade precoce, monitorização e sustentabilidade do sistema	Carlos Lima Alves, Infarmed
12h50	Doenças Raras e MP: o papel do associativismo	Inês Alves, EUPATI
13h30	Conclusões Finais	
13h35	Almoço	

# MODERADORES

MPS  
360



## Ana Cristina Ferreira

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central



## Elisa Leão Teles

Coordenadora Científica e da Equipa Multidisciplinar do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, Porto, Portugal



## Esmeralda Martins

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário do Porto



## Esmeralda Rodrigues

Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário de São João



## Luísa Diogo

Hospital Pediátrico e Coordenadora do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra



## João Durães

Serviço de Neurologia, Centro de Referência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra



## Maria Teresa Cardoso

Coordenadora do Grupo de Adulto do Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, do Centro Hospitalar Universitário de S. João, Porto, Portugal



## Paulo Gonçalves

Vice-presidente da SPEM - Sociedade Portuguesa de Esclerose Múltipla e Presidente da RD-Portugal, União das Associações das Doenças Raras de Portugal

# PALESTRANTES

MPS  
360



**Ana Azevedo**

Centro de Epidemiologia Hospitalar -  
Centro Hospitalar Universitário de São João



**Anabela Oliveira**

Medicina Interna - Diretora Interina do Serviço de  
Medicina; Coordenadora  
do polo de adultos do Centro de Referência de  
Doenças Hereditárias do Metabolismo do Centro  
Hospitalar Universitário Lisboa Norte; Presidente  
da CCTDLS, Portugal



**Carlos Lima Alves**

Vice-Presidente do Conselho Diretivo do INFARMED



**Francisca Coutinho**

Instituto Nacional De Saúde Dr Ricardo Jorge



**Inês Alves**

Vice-presidente da EUPATI Portugal



**José Nuno F. Silva**

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto



**Paul Harmatz**

Professor in Residence, Department of Pediatrics,  
University of California San Francisco and UCSF  
Benioff Children's Hospital Oakland



**Paulo Chaves**

Serviço de Medicina Interna. Centro de  
Referência em Doenças Hereditárias do  
Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário  
São João. Departamento de Cirurgia e Fisiologia.  
Faculdade de Medicina da Universidade do  
Porto



**Paulo Gaspar**

Departamento de Genética Humana Instituto  
Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA)



**Rita Jotta**

Centro de Referência de Doenças Hereditárias  
do Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário  
de Lisboa Norte EPE, CHULN



**Sandra Alves**

Unidade de Investigação - Departamento de  
Genética Humana Instituto Nacional de Saúde  
Dr. Ricardo Jorge (INSA)



**Teresa Almeida Campos**

Centro de Referência de Doenças Hereditárias  
do Metabolismo (CR-DHM),  
Centro Hospitalar de São João

# SÍNTESE DA INTERVENÇÃO

## A PESSOA, A SUA SINGULARIDADE

José Nuno F. Silva, FMUP

A doença, podemos (vi)vê-la como um lugar, um lugar, duro, difícil e obscuro e, paradoxalmente, um verdadeiro lugar do sujeito que a padece, incontornável e insubstituível, pelo que possibilita e oferece, no processo de devir vital que define o sentido de cada existência humana: a descoberta e aprofundamento da consciência de si como ser singular. De facto, deixando ecoar Pedro Laín Entralgo, o maior dos antropólogos da medicina da Europa (latina) do século XX, "Eu sou este corpo que diz eu". O corpo doente de um modo singular conduz à consciência da singularidade do eu.

A questão que se coloca é a de saber se o sujeito humano que padece a doença se sujeita a ela até ao patamar da liberdade que liberta o imenso potencial personalizante do sofrimento, precisamente como sujeito, isto é, se frequenta o lugar existencial doença/sofrimento com a liberdade de quem sabe que só sujeitando-se, assumindo por inteiro o limite e a obscuridade que a doença impõe e percorrendo-os sem os negar, chegará a ser sujeito de uma liberdade mais livre e de uma claridade mais luminosa. Não se trata de qualquer perversão masoquista ou dolorista o que aqui se propõe. Não é apologia do sofrimento. É, antes, proposta de uma atitude positiva e construtiva na vivência da doença, sem ilusões nem meias-verdades ou verdades a meias, de um modo particular do tipo de doença concreta de que se ocupa este encontro. Bastaria tomar a ler a *Medical Nemesis* de Ivan Illich, dos já tão distantes anos 1970.

Um lugar é aquela espécie de espaços onde aquele que o frequenta é quem verdadeiramente é, sem qualquer tipo de disfarce, encobrimento ou máscara. O lugar é o espaço da verdade do sujeito enquanto sujeito pessoal singular, o lugar em que a realidade - e só a realidade é real! - acede à pessoa que faz a experiência da vulnerabilidade que a doença lhe impõe. Assumindo-a, acede, é levado, por essa experiência à consciência da sua fragilidade. E esta, a fragilidade, não será o mais radical entre os traços definidores da singularidade pessoal de cada sujeito humano, que o torna único e precioso porque perecível, finito? É quando se compreende finita que a pessoa se descobre infinita enquanto sujeito. Sim, os sujeitos sabem-se in-finitos.

Qual é o privilégio médico, médico e de todos os que assumem profissionalmente o cuidado do outro na doença? É tudo o que é óbvio e é esta dimensão entre todas nobre, segredada, da sua missão de terapeuta integral: constituir-se o cuidador, o interlocutor, o pastor - naquele sentido com que Martin Heidegger definia o homem como "pastor do ser", num dinamismo triângulo-circular de 360°, que transforma a doença do seu paciente no lugar da sua irredutível e inexpugnável, indisponível tanto quanto inviolável singularidade de pessoa única, aventura humana livre e irrepetível, perpétua a marca amorosa com que assinala a história. Qual é o privilégio médico e de quem quer que cuide? Disponibilizar o seu olhar e a sua escuta como porta e janelas do lugar que a doença pode ser para o seu paciente. O lugar-alto da medicina personalizada, desígnio que este encontro assume e a medicina toda não pode não perseguir.



# INVESTIGAÇÃO BÁSICA E TRANSLACIONAL:

## APROFUNDAR O CONHECIMENTO FISIOPATOLÓGICO

### Francisca Coutinho, INSA

Sofia Carvalho<sup>1,2,3,4</sup>, Luciana Moreira<sup>1,2,5</sup>, Juliana Inês Santos<sup>1,2,3,5</sup>, Paulo Gaspar<sup>6</sup>, Mariana Gonçalves<sup>1,2,3,6</sup>, Liliana Matos<sup>1,2,3</sup>, Hugo David<sup>1,2,3,5</sup>, Marisa Encarnação<sup>1,2,3</sup>, Diogo Ribeiro<sup>1,2,3</sup>, Ana Joana Duarte<sup>1,2,3</sup>, Olga Amaral<sup>1,2,3</sup>, Hugo Rocha<sup>7</sup>, Luísa Diogo<sup>8</sup>, Sara Ferreira<sup>8</sup>, Constança Santos<sup>8</sup>, Esmeralda Martins<sup>9</sup>, Teresa Neuparth<sup>10</sup>, Joana Soares<sup>10</sup>, Marta Ribeiro<sup>10</sup>, Brígida Ribeiro Pinho<sup>11,2</sup>, Nuno Oliveira<sup>11,2</sup>, Jorge Ascensão Oliveira<sup>11,2</sup>, Maria João Prata<sup>6,15</sup>, Miguel Santos<sup>6,10</sup>, Sandra Alves S<sup>1,2,3</sup>; Maria Francisca Coutinho<sup>1,2,3</sup>\*

<sup>1</sup>Research and Development Unit, Department of Human Genetics, INSA, Porto, Portugal; <sup>2</sup>Center for the Study of Animal Science, CECA-ICETA, University of Porto, Porto, Portugal; <sup>3</sup>Associate Laboratory for Animal and Veterinary Sciences (AL4AnimalS), <sup>4</sup>Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Portugal; <sup>5</sup>Biology department, Faculty of Sciences, University of Porto, Portugal; <sup>6</sup>Inov4Agro, University of Trás-os-Montes and Alto Douro, CITAB, UTAD, Vila Real, Portugal; <sup>7</sup>Newborn Screening, Metabolism and Genetics Unit, Department of Human Genetics, INSA, Porto, Portugal; <sup>8</sup>Centro de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, CHUC, Coimbra, Portugal; <sup>9</sup>Centro Hospitalar Universitário do Porto, Hospital de Santo António, CHPorto, Porto, Portugal; <sup>10</sup>Endocrine Disrupters & Emerging Contaminants Group, CIMAR, Matosinhos, Portugal; <sup>11</sup>Department of Drug Sciences, Pharmacology Lab, University of Porto, UCIBIO-REQUIMTE, Porto, Portugal; <sup>12</sup>Department of Drug Sciences, Pharmacology Lab, University of Porto, i4HB, Porto, Portugal; <sup>13</sup>Health research and innovation institute, University of Porto, Portugal, i3S, Porto, Portugal

\*, \*\* Estes autores contribuíram igualmente para o trabalho

Para esta 4ª reunião MPS 360, somos desafiados a pensar as MPS na perspetiva da medicina personalizada. E, se é evidente que essa é uma perspetiva essencial do ponto de vista clínico, ela não é menos necessária do ponto de vista da investigação básica.

A verdade é que há cada vez mais tratamentos que não só têm em conta o genótipo dos doentes a que se dirigem, mas são, inclusivamente, desenhados e dirigidos apenas para alguns deles; são os chamados tratamentos 'mutation-specific'. Mas, para que esses tratamentos possam chegar ao mercado, têm antes de ser testados convenientemente. Portanto, se queremos desenvolver novas abordagens terapêuticas que sejam mais eficientes e tenham em conta as especificidades de cada doente, temos também de ter modelos adequados para as testar em laboratório, compreendendo o impacto de cada uma delas sobre .

É com base neste pressuposto que, no grupo de estudo das Doenças Lisossomais de Sobrecarga, temos vindo a desenvolver novos modelos para o estudo destas patologias, quer in vitro, quer in vivo. Nesta apresentação, vamos resumir um projeto inovador, em curso no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, em que temos vindo a abordar esta temática.

Para os modelos in vitro, vamos mostrar-vos como é possível, de uma forma rápida, eficaz, e bastante económica, recolher células estaminais da polpa dentária a partir de dentes de leite de doentes com MPS e diferencia-las em outros tipos celulares, e como poderemos depois usá-los para aprofundar o conhecimento fisiopatológico sobre estas doenças. Cada linha estabelecida por este método é um modelo em si



## INVESTIGAÇÃO BÁSICA E TRANSLACIONAL: APROFUNDAR O CONHECIMENTO FISIOPATOLÓGICO

mesmo: representa um genótipo único do ponto de vista epigenético. Portanto, quanto mais amostras conseguirmos recolher, analisar e comparar, mais informação teremos sobre as vias metabólicas alteradas e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos em cada caso.

Para os modelos in vivo, vamos explicar-vos como podemos gerar peixes-zebra capazes de mimetizar os sintomas neurológicas das MPS, usando as MPS III B e III C como exemplos paradigmáticos. Vamos também referir, ainda que brevemente, um método a partir do qual poderemos gerar modelos, também eles 'mutation-specific' nestes animais.

### **Agradecimentos:**

O plano de trabalhos aqui descrito em detalhe, tem vindo a ser desenvolvido no âmbito do projeto FCT EXPL/BTM-SAL/0659/2021. Parte dos resultados aqui apresentados, beneficiaram também de um financiamento da SPDM (Bolsa SPDM de apoio à investigação Dr. Aguinaldo Cabral 2018; 2019DGH1629/SPDM2018I&D) e da Sanfilippo Children's Foundation (Incubator Grant; 2019DGH1656/SCF2019I&D). A abordagem de knock-in referida para geração de modelos de peixe zebra mutation-specific está a ser desenvolvida para uma outra patologia, no âmbito do projeto ModellingMLII - 2022.03836.PTDC.



# AVALIAÇÃO CLÍNICA: REVENDO LINHAS DE ORIENTAÇÃO

Rita Jotta / Anabela Oliveira, CHULN

As MPS são doenças raras e heterogêneas cuja expressão fenotípica é variável, sendo as formas mais graves diagnosticadas na idade pediátrica havendo, no entanto, formas mais atenuadas cujo diagnóstico poderá ser efetuado apenas na idade adulta.

A perspectiva de continuidade de cuidados da pediatria para a medicina de adultos é cada vez mais importante daí a importância de cedo se constituir uma equipa multidisciplinar na idade adulta com coordenação de um médico com diferenciação na área das doenças hereditárias do metabolismo.

As MPS colocam na idade adulta problemas que terão que ser salvaguardados e bem geridos não só ao nível da terapêutica específica, mas também da terapêutica de suporte e paliativa.

A fertilidade, a gravidez, o parto, as múltiplas intervenções cirúrgicas, o risco anestésico, as complicações cardiovasculares e respiratórias a que se juntam muitas vezes as doenças próprias deste grupo etário, impõem um conhecimento e uma "expertise" importante nesta área.



# INTEGRAÇÃO DA EXPERIÊNCIA DO BINÓMIO PESSOA/FAMÍLIA

Teresa Campos / Paulo Chaves, CHUSJ

As mucopolissacaridoses são doenças crônicas, complexas e debilitantes, com grande impacto na vida dos doentes e suas famílias. Apesar da melhoria dos cuidados e das novas terapias, com conseqüente aumento da sobrevida e da atenuação de algumas manifestações clínicas, não existe ainda um tratamento curativo. Os doentes e suas famílias continuam a ter de lidar no seu dia-a-dia com importantes limitações, decorrentes da incapacidade física e intelectual, da necessidade de recurso frequente aos cuidados de saúde e das dificuldades de integração escolar, laboral e social.

Os marcadores “bioclínicos”, como doseamento dos glicosaminoglicanos, a prova de marcha, as provas funcionais respiratórias, etc..., são comumente usados para avaliar a eficácia das modalidades terapêuticas. Todavia, não está esclarecido se o impacto nestas medidas clínicas se traduz em benefícios na rotina diária dos doentes e suas famílias. É, deste modo, importante que, além da vigilância clínica e laboratorial do doente, se consiga identificar e considerar as experiências e os desafios diários do doente e suas famílias, bem como as suas necessidades e expectativas.



# NEW THERAPEUTIC PERSPECTIVES

## Paul Harmatz, MD

Professor in Residence - University of California San Francisco  
Department of Pediatrics - UCSF Benioff Children's Hospital Oakland

The mucopolysaccharidoses are a group of 11 rare genetic disorders each caused by the absence or reduced function of lysosomal enzymes resulting in progressive cellular damage and organ system dysfunction. Historically, care has depended primarily on supportive care and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Since 2003, remarkable progress has been made with regulatory approval of intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for MPS I, II, IVa, VI, VII.

All of these approved enzyme replacement therapies (including HSCT) depend on the process of "cross-correction". This process involves cell producing and exporting lysosomal enzyme into the extra cellular fluid space or into the blood stream. The lysosomal enzymes can then be effectively taken up by cell surface receptors and trafficked to lysosomes.

Although effective in treating many somatic symptoms, IV administered enzyme is expensive, time consuming to administer, can generate allergic/immune response to the enzyme and the enzymes may not reach certain body sites or tissues well including brain, articular cartilage, growth plates, cornea, and heart valves. In particular, the large ERT molecules do not cross the blood brain barrier (BBB) or treat CNS disease. Several new approaches to treat the brain and these difficult to reach tissues are under investigation—including 1) in vivo (administered IV, intra-ocular, or CNS) and ex vivo gene therapy (administered IV), 2) engineered lysosomal enzyme able to cross BBB, 3) anti-inflammatory agents, 4) small molecules that alter synthesis of storage material.

It is well recognized that glycosaminoglycan storage and damage occurs early in life and even beginning in utero. In most cases, when damage has occurred to tissue or organs, it is difficult to return the tissues to normal structure and function. Studies of sibling pairs treated early in life (MPS I, II, VI) have demonstrated that earlier diagnosis and treatment lead to better outcome. The optimal method for early recognition clearly depends on universal newborn screening—now approved in the U.S. for the RUSP (Recommended Universal Screening Panel) for MPS I and MPS II. Based on successful animal studies (MPS VII) and a proof of principle case study of intrauterine enzyme replacement therapy for early onset Pompe disease has established a new paradigm supporting possible importance of initiating enzyme replacement therapy during pregnancy.

New treatment strategies and the promise of new therapies give hope for our families in the coming decade. Progress forward depends on partnership between investigator, sponsor, families/patients, advocacy groups and regulatory agencies.



# MEDICINA PERSONALIZADA: PONTO DE SITUAÇÃO A NÍVEL NACIONAL

Sandra Alves / Paulo Gaspar, INSA

A medicina personalizada tornou-se uma realidade nos últimos anos. Os avanços tecnológicos das últimas décadas ao nível das várias tecnologias ómicas já estão a revolucionar a prestação dos cuidados de saúde. Estas novas tecnologias permitem uma melhor caracterização molecular das doenças assim como uma melhor compreensão da sua complexidade. A medicina personalizada já é aplicada com sucesso em diferentes áreas da saúde, como a oncologia, a cardiologia, a nutrição, mas também na área das doenças raras sendo um exemplo o Programa Nacional de Rastreo Neonatal.

No entanto, para aproveitar todo o potencial da medicina personalizada nos próximos anos será necessário ultrapassar alguns desafios, tais como a integração dos dados provenientes das diferentes ómicas, a tradução da investigação fundamental em aplicações clínicas e a sua posterior introdução no mercado, assim como o aumento da capacitação dos doentes e suas famílias. A nível europeu estão neste momento em preparação/início duas grandes parcerias relacionadas com esta temática: a Parceria Europeia para as doenças raras e a Parceria Europeia para a Medicina Personalizada, nas quais o INSA participa.

No grande grupo de doenças raras que são as doenças hereditárias do metabolismo (DHM), o INSA tem contribuído amplamente para a identificação da base molecular de muitas destas patologias, contribuindo para a diagnóstico atempado e para o desenvolvimento de abordagens adequadas e mais personalizadas.

Neste momento com recurso a novas tecnologias de *Next Generation Sequencing* (painéis de genes e exoma clínico) e de espectrometria de massa fazemos o diagnóstico de um grande número de doenças raras, que vai desde a sua caracterização bioquímica (atividades enzimáticas, quantificação de metabolitos de acumulação e biomarcadores) até à identificação da base genética responsável pela doença.

Cada vez mais, é necessária uma cooperação intersectorial e interinstitucional de modo a ter uma visão mais abrangente da patologia e fornecer uma abordagem mais eficaz e direcionada. Exemplos disso são os estudos realizados sobre a influência de variantes no gene *DPYD* na metabolização de drogas utilizadas em alguns protocolos de quimioterapia, e no gene *CYP2D6* na terapia de redução de substrato para a Doença de Gaucher, e o uso de medicação imunomoduladora nas Mucopolissacaridoses.

Em suma, torna-se imperativo a identificação precoce dos doentes, agregação de conhecimento, integração do doente e suas famílias na decisão, de modo a criar sistemas de saúde mais dirigidos, eficazes e sustentáveis.



# OS DADOS, AS EVIDÊNCIAS E A INOVAÇÃO SUPORTANDO A MEDICINA PERSONALIZADA

Ana Azevedo, CHUSJ, FMUP, ISPUP, ITR

A prática da medicina personalizada, ajustando as estratégias de prevenção e tratamento aos indivíduos, implica que conheçamos o perfil do indivíduo pela análise das suas características e das da sua doença, na medida em que se relacionam com a resposta a essas intervenções. Tais características estão representadas em atributos ou circunstâncias de natureza variada, desde genéticas e moleculares até somáticas, psicossociais, familiares, verdadeiramente multinível.

A necessidade de mudar o paradigma da investigação clínica é reconhecida há muito tempo, pela ineficiência do modelo vigente que acarreta um tempo demasiado longo até à disponibilização de novas soluções aos potenciais beneficiários e uma despesa incomportável com esse processo. Esta mudança está a acontecer e não se pode perder a visão de acelerar a transição da descoberta para a inovação de forma segura.

A capacidade de concretizar o potencial da medicina personalizada implica uma colaboração interdisciplinar e intersectorial, com recurso não apenas a conhecimento gerado em diferentes disciplinas pela investigação básica, clínica e de translação, como também a estruturas de dados acessíveis e com qualidade. A atenuação da fronteira entre os “dados de vida real” colhidos propositadamente, curados, editados e preparados para análise e os dados registados na rotina assistencial é um caminho possível? A revolução digital tem de ser colocada ao serviço da obtenção de mais e melhores dados, com qualidade, com menos trabalho e menor desconforto para doentes e profissionais, admitindo novas fontes e métodos de registo, e permitindo e aproveitando a participação activa do doente neste processo.

Como pode a aprendizagem com a experiência, não apenas pelos profissionais individuais mas também pelas organizações e as equipas, coadunar-se com a personalização em que não só as preferências e a resposta à terapêutica podem ser diferentes de pessoa para pessoa mas a própria definição de efectividade tem de ser revista? O investimento na preparação de cientistas capazes de lidar com esta complexidade, mantendo os princípios que regem a validade das inferências, é crítico.

A tecnologia, a medicina personalizada e a colaboração global estão a transformar a forma como prevenimos, diagnosticamos e tratamos doenças. Ambicionemos abordar os desafios que persistem para tornar os cuidados de saúde mais acessíveis, eficazes, seguros e por isso mais eficientes para todos.



# FÁRMACOS ÓRFÃOS: ACESSIBILIDADE PRECOCE, MONITORIZAÇÃO E SUSTENTABILIDADE DO SISTEMA

Carlos Lima Alves, Infarmed

A discussão relativamente ao acesso a medicamentos órfãos, o qual está dependente do seu desenvolvimento, aprovação e financiamento, é necessária e premente. Encontram-se neste momento em debate alterações muito relevantes na legislação europeia que irão ter impacto significativo nestas matérias. Destaca-se aqui a revisão da legislação farmacêutica cuja proposta da Comissão Europeia<sup>1</sup> se encontra actualmente em debate. De facto, este pacote legislativo integrará normas específicas destinadas a promover o investimento na investigação e desenvolvimento de novos medicamentos que possam trazer novas soluções para áreas médicas de especial necessidade e em que o número reduzido de doentes leva a que “por si só, as forças de mercado se têm revelado insuficientes para incentivar a investigação e o desenvolvimento adequados.” Na referida proposta são apresentadas opções que envolvem um conjunto de incentivos para estes medicamentos, assentes fundamentalmente em concessões de períodos de exclusividade de mercado variáveis em função do tipo de medicamento órfão (para grandes necessidades médicas não satisfeitas, novas substâncias ativas e uso bem estabelecido) e ainda podendo ser concedidas prorrogações adicionais da exclusividade com base na acessibilidade dos doentes em todos os Estados-Membros pertinentes. Para além disso consolida-se e incrementa-se um conjunto de elementos destinados a simplificar e racionalizar os procedimentos regulamentares. São também permitidos critérios mais amplos para definir uma patologia órfã e aqueles que respondem a uma grande necessidade médica não satisfeita. Reconhece-se que a designação de medicamento órfão com base apenas na prevalência de uma doença pode nem sempre ser adequado (por exemplo, no caso de doenças de curta duração e mortalidade elevada). A EMA poderá designar um medicamento como medicamento órfão em função de critérios mais flexíveis, e deverá elaborar orientações científicas sobre a categoria dos «medicamentos órfãos que dão resposta a uma grande necessidade médica não satisfeita», isto é, aqueles que previnem, diagnosticam ou tratam patologias que não tenham outro método de prevenção, diagnóstico ou tratamento ou, caso este exista outro, possibilitem avanços terapêuticos excepcionais.

Em ambos os casos, o critério da redução significativa da morbilidade ou mortalidade da doença para a população de doentes em causa deve garantir que apenas são abrangidos os medicamentos mais eficazes. Este ponto é crítico porque determinante para todo o conjunto de incentivos, mas também porque constitui o ponto de abertura do processo que visará o acesso futuro ao medicamento e as condições em que tal ocorrerá. Releva-se a este propósito a complexidade da avaliação destes fármacos particularmente no que constitui benefício clínico significativo.



# FÁRMACOS ÓRFÃOS:

## ACESSIBILIDADE PRECOCE, MONITORIZAÇÃO E SUSTENTABILIDADE DO SISTEMA

*Availability, accesibility and ... affordability* – estes são os três pilares que sustentam os sistemas de saúde no que diz respeito a medicamentos e dispositivos médicos. É desta forma necessário que todos os três sejam assegurados. Se os mecanismos que referimos inicialmente concorrem fundamentalmente para o primeiro pilar, *availability*, importa que os processos de avaliação de tecnologias de saúde, mecanismos de financiamento e monitorização de uso e resultados em saúde sejam também reforçados de forma a garantir os restantes, *accessibility* e *affordability*.

Em Portugal, o financiamento público de medicamentos está condicionado à apresentação cumulativa de dados que sustentem a demonstração técnico-científica da inovação terapêutica ou a sua equivalência terapêutica para as indicações reclamadas –avaliação farmacoterapêutica, e adicionalmente deve ser feita uma avaliação farmacoeconómica.

Estes mecanismos estão implementados no nosso país com base em metodologias e processos definidos<sup>2</sup> e que permitem garantir o acesso às tecnologias de saúde a todos os cidadãos no âmbito do SNS. Importa salientar aqui a integração neste procedimento do contributo dos doentes e seus cuidadores cuja percepção do valor das intervenções em avaliação constitui uma mais-valia para o processo.

Os desafios inerentes ao impacto económico de alguns destes medicamentos é inegável e por isso têm sido introduzidos novos mecanismos que viabilizem o seu financiamento de forma a garantir o acesso precoce, mas preservando a sustentabilidade. Neste sentido os contratos de financiamento baseados em resultados em saúde são uma forma de resposta que por vezes pode ser utilizada.

<sup>1</sup> Proposta de REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO que estabelece procedimentos da União para a autorização e a supervisão de medicamentos para uso humano e que estabelece regras que regem a Agência Europeia de Medicamentos, que altera o Regulamento (CE) n.º 1394/2007 e o Regulamento (UE) n.º 536/2014 e que revoga o Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Regulamento (CE) n.º 141/2000 e o Regulamento (CE) n.º 1901/2006

<sup>2</sup> <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica2018/-i-guidelines-/i->

# DOENÇAS RARAS E MEDICINA PERSONALIZADA

## O PAPEL DO ASSOCIATIVISMO

Inês Alves, EUPATI

As condições ou doenças raras (DRs) afetam coletivamente milhões de pessoas em todo o mundo, mas com mais de 7000 DRs identificadas, em que cada se conta um número muito reduzido de pessoas, o investimento farmacêutico na investigação e no desenvolvimento de medicamentos órfãos permanece largamente insuficiente.

As associações de pessoas com doença rara (APDRs) são agentes de mudança para colmatar esta lacuna com a transformação do espaço investigacional. As APDRs têm trabalhado no sentido de aumenta a sensibilização para a doença ou condição, enquanto exercem pressão para que as políticas públicas incentivem a investigação e seja melhorado o acesso a cuidados personalizados.

Têm-se autodesenvolvido organizado múltiplas ações para fomentar a investigação básica, translacional e clínica, a fim de promover o diagnóstico e desenvolver tratamentos eficazes. Outra contribuição prioritária das APDRs é a criação, colaboração e disseminação de registos de pessoas com DR para recolha de dados que informam a conceção de ensaios clínicos e os critérios para a medicina personalizada. Ao colocar as pessoas com DR em contacto com os ensaios clínicos e acelerar a aprovação de medicamentos, as APDRs são agentes pioneiros na Investigação e Desenvolvimento (I&D) de medicamentos órfãos. E numa abordagem holística, as APDRs apoiam e ativam cuidados multidisciplinares com foco na qualidade de vida.

No seu cerne, as APRDs mobilizam recursos, reduzem o estigma e unem diverges agentes em torno de objetivos comuns, sendo os seus esforços fundamentais para o avançar de novas linhas de investigação e cuidados diferenciados.









Patrocinadores Científicos:



Patrocinadores:

BiOMARIN

sanofi



ultragenyx  
pharmaceutical

Organização:

Secretariado



Centro de Referência  
Doenças Hereditárias do Metabolismo



SÃO JOÃO



European  
Reference  
Network  
for rare or low prevalence  
complex diseases

Network  
Hereditary Metabolic  
Disorders (MetabNet)