

_título:

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

_subtítulo

Relatório de atividades outubro 2016 a dezembro 2017

_edição:
INSA, IP

_autores:

Membros da Comissão Coordenadora do Tratamento
das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

_local / data:

Lisboa
Novembro 2019



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge



Catálogo na publicação

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga – Relatório de atividades outubro 2016 a dezembro 2017 / Membros da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga – Elisa Leão Teles, Sandra Alves, Anabela Oliveira, Carla Pereira, Esmeralda Martins, Hélder Duarte, Jorge Rodrigues, Olga Azevedo, Tabita Magalhães Maia e Sílvia Sequeira – Porto : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge IP, 2019 - 38 p. : il.

ISBN: 978-989-8794-67-3 (ebook)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2019.

Título: Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga – Relatório de atividades outubro 2016 a dezembro 2017

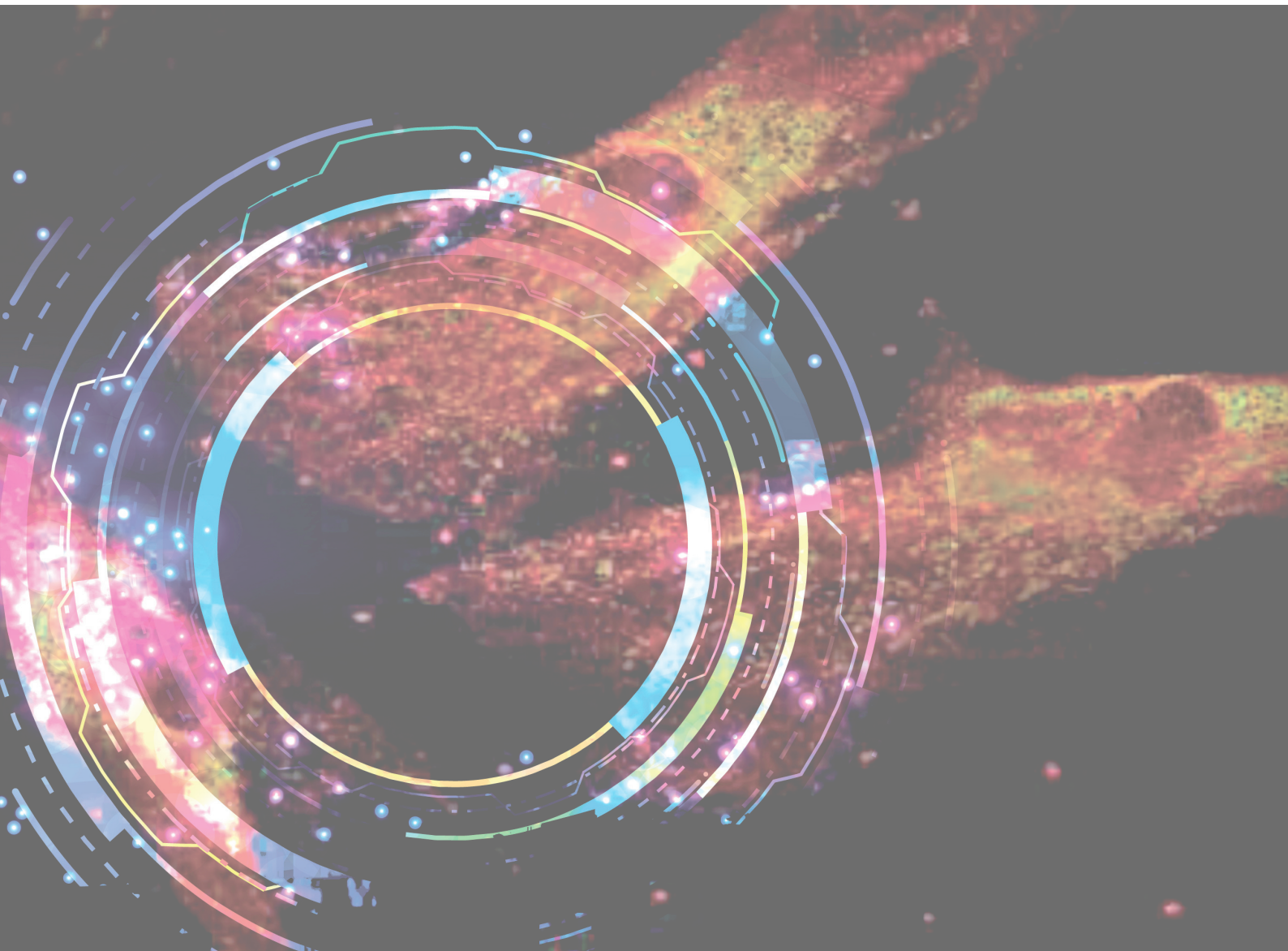
Autores: Membros da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga – Elisa Leão Teles, Sandra Alves, Anabela Oliveira, Carla Pereira, Esmeralda Martins, Hélder Duarte, Jorge Rodrigues, Olga Azevedo, Tabita Magalhães Maia e Sílvia Sequeira

Editor: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA, IP)

Coleção: Relatórios científicos e técnicos

Lisboa, novembro de 2019

Reprodução autorizada desde que a fonte seja citada, exceto para fins comerciais.





*_Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge, IP*

*_Av. Padre Cruz 1649-016 Lisboa
t: 217 519 200 @: info@insa.min-saude.pt*

_título:

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

_subtítulo

Relatório de atividades outubro 2016 a dezembro 2017

_edição:
INSA, IP

_autores:

Membros da Comissão Coordenadora do Tratamento
das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

_local / data:
Lisboa
Novembro 2019



► De acordo com o estipulado no Despacho n.º 10788/2016 – Diário da República n.º 168/2016, Série II de 2016-09-01 proveniente do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde e respetivo Anexo que altera e republica o Despacho n.º 2545/2013, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 33, de 15 de fevereiro, no n.º 6,

"o presidente da CCTDLS apresentará, anualmente, ao presidente do INSA, a submeter à minha homologação, um relatório sobre a atividade desenvolvida no ano anterior, bem como o plano de atividades para o ano seguinte."

Elisa Leão Teles

Presidente da Comissão Coordenadora
do Tratamento das Doenças Lisossomais
de Sobrecarga



Índice

| | |
|---|----|
| Glossário e Acrónimos | 6 |
| Nota Introdutória Geral | 7 |
| DLS e coordenação: do seu início até à atualidade | 11 |
| CCTDLS: constituição, competências e atividade | 15 |
| Atividade desenvolvida: Resultados | 22 |
| I. Atividade de âmbito clínico | 23 |
| II. Atividade âmbito organizativo | 29 |
| III. Atividade âmbito colaborativo | 31 |
| Nota final | 35 |

Glossário e acrónimos

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde
ARS – Administração Regional de Saúde
AUE – Autorização de Utilização Especial
bid – 2X dia, do latim *bis in die*
CA – Conselho de Administração
CCTDLS – Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga
CHLC – Centro Hospitalar de Lisboa Central
CHLN – Centro Hospitalar de Lisboa Norte
CHP – Centro Hospitalar do Porto
CR – Centro de Referência
CHSJ – Centro Hospitalar de S. João
CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CP – Centro de Tratamento de Proximidade
Dç – Doença
DGS – Direção-Geral da Saúde
DHM – Doenças Hereditárias do Metabolismo
DLS – Doenças Lisossomais de Sobrecarga
DR – Diário da República
EMA – Agência Europeia do Medicamento
EU – União Europeia
FBR – Doença de Fabry
GAU – Doença de Gaucher
HSOG – Hospital Senhora da Oliveira Guimarães
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.
IV – Via Intravenosa
LAL – Deficiência de lipase ácida lisossomal
MPS – Mucopolissacaridose
NPC – Doença de Nieman Pick tipo C
PO – Per os, via oral
POM – Doença de Pompe
qd – 1X dia, do latim *quaque die*
qid – X dia, do latim *quater in die*
tid – 3X dia, do latim *ter in die*

Nota Introdutória Geral



O trabalho na área das Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) iniciou-se em Portugal, de forma organizada em unidades na área pediátrica há mais 40 anos, tendo havido um alargamento progressivo e lógico à medicina do adulto, já neste século, com constituição de equipas que permitem o diagnóstico e a orientação do doente em continuidade.

Após longo caminho, com a aprovação do Programa Nacional de Doenças Raras em Novembro 2008 e elaboração de plano para concretização dos objetivos aí previstos, foi iniciado a nível nacional pelas entidades competentes, um período de contacto com intervenientes reconhecidos neste processo, visando a necessária identificação/reconhecimento de equipas multidisciplinares com experiência no diagnóstico e orientação da pessoas com estas patologias, integrando, de acordo com orientações do Parlamento Europeu e do Conselho, os chamados Centros de Referência; em continuidade, em 2013 foi nomeado Grupo de Trabalho através do Despacho do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde n.º 4319/2013, de 15 de Março, publicado no Diário da República, II Série, n.º 59, de 25 de Março, para proceder à definição do conceito de centro de referência, estabelecer os critérios de identificação e seu reconhecimento pelo Ministério da Saúde, apresentando este Grupo o seu relatório final em 4 de Abril de 2014.

Assim, em coerência com a Diretiva 2011/24/EU, de 9 de Março, do Parlamento Europeu e do Conselho, este relatório propõe a definição de

um centro de referência "como uma unidade prestadora de cuidados de saúde, com reconhecidos conhecimentos técnicos, na prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade aos doentes com determinadas situações clínicas, que exigem uma especial concentração de recursos ou de conhecimento e experiência, devido à baixa prevalência da doença, à complexidade no diagnóstico ou tratamento e aos custos elevados dessas mesmas situações. Consequentemente, um centro de referência deve integrar equipas multidisciplinares experientes e altamente qualificadas, e dispor de estruturas e equipamentos médicos altamente especializados, devendo garantir que os cuidados são prestados de acordo com os mais elevados padrões de qualidade, em conformidade com a evidência disponível e as recomendações específicas da comunidade científica".

Em Setembro de 2014 é publicado o Regulamento do Processo de Candidatura ao Reconhecimento de Centros de Referência (anexo à Portaria n.º 194/2014, de 30 de Setembro de 2014 e do Aviso n.º 9764/2015 publicado no DR, 2ª série, n.º 168 de 28 de Agosto de 2015), com definição das áreas reconhecidas como prioritárias e concretamente no campo das Doenças Raras salienta a importância das Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM), que constituem um vasto grupo de doenças raras, onde estão incluídas as Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS). Ainda no campo das Doenças Raras, no final de 2014 a DGS iniciou a fase piloto do programa de implementação do Cartão de Pessoa com Doença Rara, em alguns hospitais do

país, com posterior alargamento a nível nacional.

Já em 2015 o Despacho n.º 9507-B/2015 de 20 de Agosto, estabelece as condições para a apresentação de candidaturas à obtenção de reconhecimento pelo Ministério da Saúde de Centros de Referência, a serem formalizadas junto da Direcção-Geral da Saúde, para a área de Doenças Hereditárias do Metabolismo, terminando o processo de candidatura em Outubro de 2015.

Em 2016 são determinados os Centros de Referência reconhecidos oficialmente pelo Ministério da Saúde, para diversas áreas, nomeadamente de Doenças Hereditárias do Metabolismo, sendo identificados 4 centros: CHP, CHSJ, CHUC e CHLN (Despacho 941/2016).

Posteriormente o Despacho n.º 5911-A/2016, de 2016-05-03, reconhece como Centro de Referência na área das doenças lisossomais de sobrecarga o Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E. P. E.. Pelo Despacho n.º 9414/2016 - Diário da República n.º 140/2016, Série II de 2016-07-22, é ainda reconhecido o Centro Hospitalar de Lisboa Central, como Centro de Referência de DHM.

No decorrer do ano de 2016 a DGS promove também a constituição de grupo de trabalho que elabora a Norma sobre "Abordagem Diagnóstica e Critérios de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo em Idade Pediátrica e no Adulto", que é publicada em 2017-07-12, na qual são apresentadas as prin-

cipais orientações para a referenciação de pessoas com Doenças Hereditárias do Metabolismo.

Após esta evolução será o momento oportuno para uma reflexão ponderada, com necessária avaliação de estruturas e equipas.

DLS e Coordenação: do seu início até à atualidade



As DLS constituem um grupo de patologias raras, progressivas, com elevada morbilidade, integradas como já referido, no vasto grupo das doenças hereditárias do metabolismo. Até ao início dos anos 90 a abordagem terapêutica das DLS foi essencialmente sintomática, recorrendo-se em situações muito específicas ao transplante de medula/órgão. A aprovação da regulamentação pioneira em 1983 nos Estados Unidos, na área do medicamento órfão, permitiu a implementação da investigação e o desenvolvimento de medicamentos que de outra forma não seriam desenvolvidos. A utilização da terapia de substituição enzimática na Doença de Gaucher, constituiu um marco fundamental na abordagem destas patologias. Hoje as terapêuticas já disponíveis e outras em investigação e a curto prazo acessíveis, constituem um horizonte de perspetivas renovadas, modificando a história natural destas doenças.

Em outubro de 2017, completaram-se 24 anos sobre o início do tratamento em Portugal da doença de Gaucher, com terapia enzimática de substituição. Em 1993, aconteceu no país, o primeiro pedido de terapia enzimática para doentes pediátricos com Doença de Gaucher tipo 1, efetuado pelo Hospital de S. João, sendo então nomeada a primeira Comissão Coordenadora do Tratamento das DLS (Despacho do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, DR II, n.º 86 de 1993-04-13). Iniciava-se um novo período de terapias específicas, de custo muito elevado, de utilização hospitalar no nosso país, comparticipadas pelas entidades centrais do Estado, cuja efetividade e benefício tinham necessariamente de ser adequadamente avaliados.

Em 2005 é nomeado o Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães (IGMJM), como Centro Coordenador do Diagnóstico e Tratamento das DLS (Despacho N.º 656/2005, DR II Série, n.º 169 de 2 de setembro e a Circular Normativa n.º : 04/DSPS de 02 de Agosto da DGS). É então convidado um grupo de trabalho permanente, que se junta ao núcleo coordenador, passando a integrar peritos clínicos de diferentes especialidades, provenientes de diferentes centros hospitalares nacionais com experiência reconhecida no diagnóstico e tratamento de DLS, e ainda alguns consultores científicos permanentes para assessoria científica. Este grupo constituiu um salto qualitativo na avaliação e consciencialização da imperiosidade de abordagem multidisciplinar, criando-se um núcleo de profissionais com experiência, que de longo tempo orientavam doentes com este tipo de patologias

Em 2007, com a integração do IGMJM, no Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, INSA, I.P., foi mantido o **Grupo de Trabalho Coordenador do Diagnóstico e Tratamento das Doenças Lisossomais**, presidido por um médico coordenador, membro interno da instituição, que elaborou o último relatório conhecido na área das DLS (2012).

Em fevereiro de 2013, nova legislação entretanto publicada (Despacho n.º 2545/2013, 15 de Fevereiro e Despacho n.º 71/2013 do Secretário de Estado da Saúde) vem criar a Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS), introduzindo o conceito de centros de excelência, a serem

nomeados pelas ARS das zonas norte, centro e sul, sem contudo haver qualquer definição pública de critérios. Essa Comissão mantém-se em funções até nomeação da atual, não existindo qualquer relatório de atividades desse período (de Março de 2013 a Outubro de 2016).

Com a identificação, aprovação e o reconhecimento de Centros de Referência, como atrás referido, é determinada nova constituição da CCTDLS e normas de seu funcionamento, definidos pelo despacho n.º 10788/2016 publicado no Diário da República, 2.º série, n.º 168, de 1 de Setembro de 2016 que propõe alterações ao Despacho n.º 2545/2013, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 33, de 15 de Fevereiro, retificado pela Declaração de Retificação n.º 255/2013, publicada no Diário da República, 2.ª série, n.º 41, de 27 de Fevereiro, sendo nomeada a atual CCTDLS.

Neste percurso foi sendo fundamental o aprofundar do conhecimento da apresentação e evolução das doenças, da resposta, dos benefícios e riscos das terapias disponíveis, acompanhando e aguardando o desenvolvimento de fármacos mais promissores, mais seguros e efetivos, quer para as patologias com medicamentos já desenvolvidos quer para as muitas outras ainda sem terapias específicas.

CCTDLS: constituição, competências e atividade

Constituição do CCTDLS

Como referido, o despacho n.º 10788/2016 publicado no Diário da República, 2ª série, n.º 168, de 1 de Setembro de 2016, proveniente do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, adapta a constituição e funcionamento da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS) ao novo enquadramento legal previsto na Portaria n.º 194/2014, de 30 de Setembro, alterada pela Portaria n.º 195/2016, de 19 de julho, referente ao processo de identificação, aprovação e reconhecimento dos Centros de Referência Nacionais. Este despacho também altera e republica o Despacho n.º 2545/2013, publicado no Diário da República, 2ª série, n.º 33, de 15 de fevereiro.

Assim a CCTDLS é atualmente constituída por 10 membros:

- Um profissional de saúde da área de genética designado pelo INSA;
- Um médico especialista no diagnóstico e tratamento das DLS designado por cada um dos centros de referencia na área das DHM e DLS existentes;
- Um profissional de saúde designado pela Administração Central do Sistema de Saúde I.P. (ACSS,I.P.);
- Um profissional de saúde da área designado pela Direção Geral da Saúde;
- Um profissional de saúde designado pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I. P.).

A CCTDLS tem a constituição que se refere, apresentando-se também as alterações ocorridas:

| Constituição da CCTDLS | |
|---------------------------------|---|
| Anabela Coelho* / Carla Pereira | Direção-Geral da Saúde |
| Anabela Oliveira | Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E. |
| Elisa Leão Teles | Centro Hospitalar S. João, E.P.E. |
| Esmeralda Martins | Centro Hospitalar do Porto, E.P.E |
| João Paulo Cruz | ACSS, I.P. |
| Nuno Marques**/ Jorge Rodrigues | INFARMED, I.P. |
| Olga Azevedo | Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E.P.E |
| Sandra Alves | INSA, I.P. |
| Sílvia Sequeira | Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E |
| Tabita Maia | Centro Hospitalar Universitário Coimbra, E.P.E. |

* Anabela Coelho, representante da DGS, é a seu pedido substituída por Carla Pereira a partir de 4 de Fevereiro de 2017; ** Nuno Marques representante do INFARMED,I.P., é substituído por indicação da Direção do Conselho Diretivo do INFARMED, a partir de 1 de Agosto de 2017, por Jorge Rodrigues.

É ainda determinado que a CCTDLS será "presidida por um dos médicos dos centros de referência, eleito entre os seus membros".

Na primeira reunião ocorrida em 14 de outubro de 2016, cumprindo o determinado no despacho, Elisa Leão Teles, representante do CR de DHM do Centro Hospitalar de S. João, Porto, foi eleita por votação dos membros da CCTDLS, presidente da Comissão para o triénio 2016-2019.

Sandra Alves, representante do INSA na CCTDLS, por sua disponibilidade, tem vindo a secretariar as reuniões, com preparação das respetivas atas.

O apoio de secretariado, é assegurado por Ana Paula Alves, secretária da Direção do INSA, Porto, tendo a função de organizar a logística das reuniões (envio da convocatória, agenda e dispensas de serviço) e de enviar os ofícios e os pareceres emitidos pela Comissão.

Todos os documentos da CCTDLS bem como os processos dos doentes, são arquivados pelo secretariado no Arquivo da Comissão localizado no INSA, no Centro de Saúde Pública Gonçalves Ferreira, no Porto.

De realçar que todos os elementos da CCTDLS, "exercem as suas funções a título gratuito, tendo direito à afetação de tempo específico para a realização dos trabalhos, pelos respetivos locais de origem a quem compete o pagamento das respetivas ajudas de custo" (Despacho 10788/2016). Todos os membros da CCTDLS apresentaram declaração pública de interesses

e declaração de confidencialidade, devidamente assinada.

Competências da CCTDLS

O mesmo despacho n.º 10788/2016 e anexo republicado, determinam as competências da CCTDLS:

- 1 – Confirmar o diagnóstico das doenças lisossomais de sobrecarga sempre que surja um novo caso ou seja proposto um tratamento;
- 2 – Estabelecer os parâmetros que, segundo critérios rigorosos, permitam esperar vantagens reais com a administração do tratamento referido na alínea anterior, criando, para o efeito, um protocolo adequado;
- 3 – Acompanhar e controlar o tratamento referido na alínea a), estabelecendo, para cada caso, a dose mínima eficaz;
- 4 – Proceder, no âmbito das suas funções, a um levantamento do número de doentes existentes ao nível nacional, bem como do grau e do tipo de lesões neles registados.

Está ainda determinado no mesmo despacho (anexo republicado), nos n.ºs 7 e 8:

- 7 – A CCTDLS, assegura a monitorização e avaliação do tratamento das doenças lisossomais de sobrecarga através da criação e manutenção de um Registo Nacional de Doentes destas patologias e desenvolvimento de um estudo coorte."
- 8 – O apoio logístico e técnico necessário ao funcionamento dos trabalhos e prossecução das atribuições da CCTDLS são providenciados pelo INSA".

Esclarece ainda o mesmo documento:

- 17 – Para efeitos da monitorização e avaliação referida no n.º 7, a CCTDLS deve articular-se com o INFARMED, I.P., no âmbito das suas atribuições em matéria de monitorização de utilização e efetividade das tecnologias de saúde, designadamente no âmbito do Sistema de Avaliação de Tecnologias de Saúde.
- 18 – O registo referido no n.º 7, deve enquadrar-se nos registos nacionais de doenças raras previstos na Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020, aprovado pelo Despacho n.º 2129-B/2015, publicado no Diário da República, 2ª série, n.º 41, de 27 de fevereiro"

Foi com base nesta definição de competências que a CCTDLS desenvolveu a sua atividade.

DLS com terapias disponíveis

É importante aqui referir quer as patologias lisossomais com terapias disponíveis no período em avaliação e aprovadas pelo INFARMED, quer outras patologias lisossomais cujas terapias ainda estão em fase de avaliação a nível nacional, após aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), mas com utilização possível através de pedido próprio - autorização de utilização especial (AUE), embora ainda não enquadradas no programa das DLS, da ACSS.

DLS com terapêutica disponível em 2016-2017 e aprovada pelo INFARMED

Os fármacos a seguir citados foram aprovados em Portugal pelo INFARMED como fármacos de acesso restrito/dispensa hospitalar exclusiva, utilizados em doenças de sobrecarga lisos-

| Patologia | Empresa farmacêutica | Terapia de | | | |
|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------------|
| | | Substituição enzimática | Privação de substrato | Dose Recomendada | Via e Frequência Administração |
| Dç de Gaucher | Sanofi Genzyme | Imiglucerase | | 15- 60U/kg* | IV, 15 -15 d ** |
| | Actelion | | Miglustato# | 100mg | PO, tid |
| | Accord | | Miglustato# | 100mg | PO, tid |
| | Shire | Velaglucerase alfa | | 15-60U/kg* | IV, 15-15 d |
| Dç de Fabry | Sanofi/Genzyme | Agalsidase beta | | 1mg/ kg | IV, 15 - 15 d |
| | Shire | Agalsidase alfa | | 0,2mg/kg | IV, 15 - 15 d |
| MPS tipo I | Sanofi/Genzyme | Laronidase | | 100U/kg | IV, 8 - 8 d |
| MPS tipo II | Shire | Idursulfase | | 0,5 mg/kg | IV, 8 – 8 d |
| MPS tipo VI | Biomarin | Galsulfase | | 1 mg/kg | IV, 8 – 8 d |
| Dç de Niemann-Pick C | Actelion | | Miglustato | 200 mg | PO, tid*** |
| Dç de Pompe | Sanofi/Genzyme | Alglucosidase-alfa | | 20mg/kg | IV, 15 -15 d |

* Dependente da indicação clínica; ** Frequência ajustável com a indicação clínica; *** Dependente de superfície corporal;

Utilização no adulto

somal. A imiglucerase, a velaglucerase alfa, a agalsidase beta, a agalsidase alfa e o miglustato são passíveis de terapia domiciliária.

DLS com terapias aprovadas pela EMA e em avaliação pelo INFARMED em 2017

Durante o período de 2016/2017 algumas terapias destinadas a DLS, aprovadas pela EMA nos últimos anos e em avaliação pelo INFARMED, mantiveram a sua utilização dependente de AUE (autorização de utilização especial). Dos fármacos em avaliação, o migalastate obteve aprovação no final do ano (dezembro 2017), com acesso restrito.

De realçar o elevado custo destas terapias, que em situação de não inclusão em contrato-programa, como é a situação destes fármacos com autorização de utilização especial, sem pagamento central, condicionam uma enorme sobrecarga orçamental hospitalar e o desequilíbrio financeiro correspondente dos Centros de Referência, podendo contribuir para uma resposta mais demorada ao doente.

Procedimento: circuito dos pedidos e pareceres

Importa registar sucintamente o procedimento para aceitação de pedidos e emissão de pareceres, conforme decisão desta CCTDLS.

Os pedidos apresentados à CCTDLS, para discussão devem ser indicados pelo respetivo CR até 4 dias antes da reunião da Comissão. Se provenientes de hospitais de proximidade, estes devem enviar as respetivas propostas para o CR com antecedência de uma semana antes deste prazo para avaliação e finalização de requerimento no CR. O requerimento a apresentar à CCTDLS, deve ser assinado pelo médico assistente, pelo respetivo Diretor de Serviço, pelo Diretor Clínico do Centro Afiliado, quando adequado, pelo Coordenador do Centro de Referência e pelo Diretor Clínico do Centro Hospitalar do CR. Deve estar acompanhado de relatório clínico, do formulário de registo de dados de base específico da patologia, devidamente preenchido e com exames anexos. Este processo será apresentado pelo representante do res-

DLS – Terapia farmacológica em avaliação pelo INFARMED durante 2017.

| Patologia | Empresa farmacêutica | Substituição enzimática | Privação de substrato | Chaperone | Dose Recomendada | Via e Frequência Administração |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|-------------|------------------|--------------------------------|
| MPS tipo IVA | Biomarin | Elosulfase alfa | | | 2mg/ kg | IV, 8 - 8 d |
| Deficiência lipase ácida lisossomal | Alexion | Sebelipase alfa | | | 1mg/kg | IV, 15 - 15 d |
| Dç de Gaucher | Sanofi Genzyme | | Eliglustato | | 84mg | PO, bid * |
| Dç de Fabry | Amicus | | | Migalastate | 123mg | PO, 1 caps/dias alternados** |

* Eliglustato: A dose oral recomendada é de 84 mg de eliglustato duas vezes por dia em metabolizadores intermédios (MI) e metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6. A dose recomendada é de 84 mg de eliglustato uma vez por dia, em metabolizadores fracos (MF) para a enzima CYP2D6.

** Migalastate, *chaperone* farmacológico, terapêutica oral para a Doença Fabry em doentes com mutações sensíveis no gene alfa-galactosidase A, a partir dos 16 anos. Aprovado pelo INFARMED a 05.12.2017.

petivo CR em sede de CCTDLS. Após discussão o parecer final é assinado por dois membros clínicos da CCTDLS e dirigido ao Diretor Clínico do CR, com conhecimento do Médico Assistente, do Centro Afiliado (quando aplicável), da ACSS e INFARMED.

Âmbito da atividade desenvolvida

A atividade desenvolvida expandiu-se essencialmente em 3 campos essenciais:

I. Âmbito Clínico

- I.1 Análise e discussão de pedidos de início, ajuste ou suspensão de tratamento, e posterior emissão dos respetivos ofícios e pareceres.
- I.2 Monitorização de terapias: foi solicitado a todos os Centros a apresentação de processos de monitorização dos doentes com terapias sob sua coordenação, para adequada avaliação de evolução e custo/benefício.
- I.3 Definição de critérios de início e suspensão de terapias
- I.4 Atualização da coorte de doentes em tratamento e tipo de tratamento
- I.5 Elaboração de novos formulários para a Doença de Niemann-Pick C e Deficiência da Lipase Ácida Lisossomal e adequação dos formulários prévios
- I.6 Desenvolvimento de informação para o doente com Deficiência da Lipase Ácida Lisossomal: tipo de patologia, fármaco; disponibilização de dados e formulação de consentimento informado.

II. Âmbito Organizativo: – Organização logística interna e externa e de documentos de suporte

- II.1 Regulamento da CCTDLS
- II.2 Atualização do circuito dos pedidos e pareceres de acordo com as novas disposições
- II.3 Criação do Registo Nacional de DLS: apoio INSA
- II.4 Visibilidade da Comissão: criação de site no âmbito do INSA
- II.5 Elaboração do relatório anual de atividades

III. Âmbito Colaborativo

- III.1 Plataforma de monitorização de terapias, INFARMED, I.P.
- III.2 Registo Nacional de Doenças Raras: enquadramento do registo nacional de DLS
- III.3 Proposta ACSS: Programa de Tratamento a doentes portadores de Doenças Lisossomais de Sobrecarga.

De referir que a CCTDLS pode contar com o apoio do Gabinete Jurídico e Comissão de Ética do INSA, para avaliação e elaboração de pareceres sobre assuntos diversos perante os quais a CCTDLS considerou oportuno ter cabal esclarecimento.

Actividade desenvolvida: Resultados

Reuniões oficiais do CTDLS

No período entre 14 de outubro de 2016, quando ocorreu a reunião inicial de apresentação e eleição do presidente da Comissão, e o final de 2016, efetuaram-se 4 reuniões, face à necessidade de resolução imediata de problemas pendentes. Durante o ano de 2017 realizaram-se 7 reuniões da CCTDLS, nas datas abaixo discriminadas, tendo sido elaboradas atas de todas as reuniões. As agendas das reuniões encontram-se igualmente arquivadas. As reuniões decorreram sempre em instalações do INSA, alternadamente em Lisboa e no Porto, com uma duração média de cerca de 5-6 horas.

Para além das reuniões presenciais, muitos processos de âmbito clínico, organizativo e colaborativo, foram sendo trabalhados individualmente, com comunicação do grupo através de correio eletrónico, sendo identificadas mais de uma centena de mensagens entre os membros da CCTDLS, muitas com documentos de trabalho anexos, que podem fornecer base para um cálculo da real necessidade de tempo de trabalho dos diferentes membros da CCTDLS, e do tempo despendido, para além do visível, nas reuniões, na preparação desses documentos, pareceres, deslocações e participação em grupos de trabalho. Sempre que convocada a presidente da CCTDLS participou em reuniões com entidades centrais e em reuniões de trabalho.

Reuniões oficiais da CCTDLS outubro 2016 a dezembro 2017.

| Reunião | Data | Nº Casos Discutidos |
|---------|------------|---------------------|
| Nº 1/16 | 14/10/2016 | – |
| Nº 2/16 | 31/10/2016 | 0 |
| Nº 3/16 | 21/11/2016 | 6(5)* |
| Nº 4/16 | 15/12/2016 | 3 (1)* |
| Nº 1/17 | 05/01/2017 | 7(1)* |
| Nº 2/17 | 09/02/2017 | 13 |
| Nº 3/17 | 05/04/2017 | (1)* |
| Nº 4/17 | 07/06/2017 | 11 |
| Nº 5/17 | 21/08/2017 | – |
| Nº 6/17 | 18/09/2017 | – |
| Nº 7/17 | 08/11/2017 | 8 |
| | | 56 |

* (nº doentes cujo parecer final transitou para nova reunião aguardando informações, com posterior reavaliação)

I. Atividade de âmbito clínico

Análise e emissão de pareceres sobre os pedidos de tratamento:

Durante o período acima referido e nas reuniões apontadas, foram apresentados 50 processos de doentes, correspondendo a 56 discussões clínicas (5 casos com necessidade de reavaliação, tendo um processo motivado discussão em mais do que uma reunião), com emissão de 48 pareceres, dos quais **47 positivos** (32 relativos a pedidos de início de terapias, 12 para ajuste de doses, 3 para mudança de fármaco), **1 negativo**, por não confirmação de diagnóstico e ainda avaliação de outros processos relativos a suspensão de terapêutica e transferência de hospital. Nos quadros seguintes são apresentados em resumo os pareceres emitidos de outubro 2016 a final de dezembro 2017.

Não restaram processos pendentes de avaliação, que tivessem sido apresentados até à última reunião que ocorreu a 8 de novembro de 2017. O tempo de resposta oficial a cada pedido foi em média inferior a 3 semanas, dependendo do teor do pedido, datas das reuniões, decisões e envio correto e completo dos elementos clínicos e laboratoriais necessários à decisão. Nas raras situações em que foi apresentado pedido urgente de início de terapia, face a apresentação clínica justificativa, a CCTDLS estabeleceu discussão imediata, por meio informático, com decisão em tempo adequado desde a receção do processo (36 horas).

CCTDLS – Pareceres emitidos de outubro 2016 a dezembro 2017.

| Patologia | GAU | FBR | MPSI | MPSII | MPSVI | POMP | NPC | LAL | Total |
|---------------------------|-----|-----|------|-------|-------|------|-----|-----|-------|
| Pareceres Favoráveis | | | | | | | | | |
| Início de Tratamento | 4 | 20 | – | – | – | 4 | 2 | 2 | 32 |
| Ajuste de Dose | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 5 | – | – | 12 |
| Alteração de Fármaco | 1 | 2 | – | – | – | – | – | – | 3 |
| Total | 6 | 23 | 1 | 3 | 1 | 9 | 2 | 2 | 47 |
| Pareceres não favoráveis | | | | | | | | | |
| Tratamento não aprovado | – | – | – | – | – | – | 1 | – | 1 |
| Interrupção/falecimento | – | – | – | – | 1 | – | – | – | 1 |
| Transferência de Hospital | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 1 |
| Total | 7 | 23 | 1 | 3 | 2 | 9 | 3 | 2 | 50 |

Definição de critérios de início e suspensão de terapias

A definição de critérios de início e suspensão de terapêutica para cada patologia (gerais e específicos), foi um dos objetivos propostos desde as primeiras reuniões desta Comissão, quer face ao aumento exponencial do número de doentes diagnosticados, concretamente com Doença de Fabry com genótipo comum em Portugal, quer à utilização especial de novos fármacos ainda em avaliação e, sobretudo, não esquecendo os princípios fundamentais que devem nortear a avaliação dos pedidos de tratamento e que são bem presentes no ponto 12 do Despacho n.º 10788/2016, focando atenção nos parâmetros de evidência clínica e de relação positiva custo-benefício, bem como na salvaguarda do princípio ético de equidade, e na apreciação ética da relação entre o bem individual e o bem geral, devidamente inseridos na realidade nacional.

Foram elaborados critérios gerais, que foram posteriormente integrados na proposta de revisão do Programa de Tratamento a Doentes com Doenças Lisossomais de Sobrecarga, ano 2018.

I – Critérios necessários para início de terapêutica:

- Diagnóstico DLS confirmado por estudo enzimático/molecular e presença de manifestações clínicas/laboratoriais relacionados com a doença, com demonstrado/previsível benefício com a terapia, ou história natural da doença de evolução grave

- Portador de Cartão de Pessoa com Doença Rara
- Consentimento informado para início de terapia
- Responsabilização pelo cumprimento de plano terapêutico e de monitorização

II – Critérios para considerar suspensão de terapêutica

- Deterioração severa sem previsível benefício com terapia
- Comorbilidade de prognóstico fatal não influenciada pela terapia em curso
- Reações adversas relacionadas com a infusão, severas, potencialmente fatais e não prevenidas ou controladas por medicação
- Não cumprimento/adesão ao plano terapêutico

Monitorização de evolução clínica

Um dos itens de avaliação considerado fundamental, esteve relacionado com a análise da evolução dos doentes com terapias em curso, de forma a "acompanhar e controlar o tratamento em curso, estabelecendo, para cada caso, a dose mínima eficaz" e por outro lado perceber o real benefício das terapias instituídas. Existindo muito escassa informação no tocante a este item, foram envidados esforços no sentido de serem apresentados à CCTDLS os processos de monitorização de evolução dos doentes com DLS, tendo sido solicitado aos representantes dos diferentes Centros de Referência a atualização dos processos de todos os Centros. Conforme já referido um

total 49 doentes foram avaliados, neste período de tempo, para início ou ajuste de doses ou alteração/suspensão de fármaco com natural avaliação de história e/ou evolução. Concretamente, para ajuste de doses e alteração de fármaco, foram avaliados um total de 15 processos de doentes, com apresentação de dados em formulários de monitorização (HSOG: 2; CHSJ: 4; CHP: 2; CHUC:2; CHLN:1; CHLC:5), Para além destes foram apresentados até ao final de 2017, e sobretudo durante o mês de Dezembro, mais 65 processos de monitorização (CHSJ: 23, CHP: 5, CHUC:8, CHLN: 26, CHLC: 3; HSOG:0), que serão devidamente analisados. O Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, não apresentou dados relativos aos doentes aí orientados, tendo sido afirmado pela sua coordenadora estar a aguardar a implementação da plataforma informática do INFARMED, I.P., a curto prazo, para introdução de dados diretamente. Face à resposta dos outros Centros, comprometeu-

se, entretanto, a apresentar os processos de monitorização de acordo com o definido em sede de Comissão previamente, aguardando-se a sua concretização.

Relativamente à Doença de Gaucher, tendo sido introduzido e aprovada a utilização na rede hospitalar de um produto similar em alternativa ao fármaco original, cuja bioequivalência, do ponto de vista farmacocinético, foi confirmada pelo INFARMED, e face ao possível aparecimento, a curto prazo, de outras situações, tanto para esta substância ativa como para outras, a Comissão elaborou ofício que dirigiu às Comissões de Farmácia de todos os Hospitais, solicitando imediata informação da CCTDLS previamente à mudança da substância que estiver a ser utilizada, de forma a ser instituído plano de monitorização adequado (reiniciar monitorização trimestral) e vigilância de uso alternativo, relativamente a eficácia e segurança.

Processos de monitorização apresentados.

| | DG | DF | MPSI | MPSII | MPSIV | MPSVI | DPompe | NPC | LAL | Total |
|-------|----|----|------|-------|-------|-------|--------|-----|-----|-------|
| HSOG | | | | | | | | | | 0 |
| CHP | 4 | | | 1 | | | | | | 5 |
| CHSJ | 7 | 5 | | | | 5 | 4 | 2 | | 23 |
| CHUC | 8 | | | | | | | | | 8 |
| CHLN | 20 | | | | | | 6 | | | 26 |
| CHLC | | 2 | | | | 1 | | | | 3 |
| Total | 38 | 7 | | 1 | | 6 | 10 | 2 | | 64 |

Doentes em tratamento no território continental

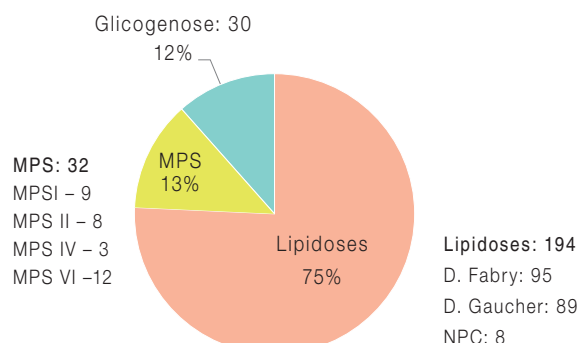
No final do ano de 2017 encontram-se em tratamento, no território continental, o total de 256 doentes com diferentes patologias lisossomais de sobrecarga.

Nos quadros seguintes, apresentam-se dados de síntese, organizados por patologia, com referência ainda ao número de doentes em tratamento por hospital, no continente. De realçar que dada a variabilidade de números durante o ano, com a aprovação de novos pedidos e interrupção de terapia, são apresentados os dados relativos a dezembro de 2017.

Doentes DLS em tratamento em Portugal – dezembro 2017.

| Patologia | Ano 2017 |
|--|------------|
| Doença de Gaucher | 89 |
| Doença de Fabry | 96 |
| Mucopolissacaridose tipo I (Doença de Hurler/Sheie) | 8 |
| Mucopolissacaridose tipo II (Doença de Hunter) | 8 |
| Mucopolissacaridose tipo IV A (Doença de Morquio) | 3 |
| Mucopolissacaridose tipo VI (Doença de Maroteaux-Lamy) | 12 |
| Niemann-Pick tipo C | 8 |
| Glicogenose tipo II (Doença de Pompe) | 30 |
| Def. LAL | 2 |
| Total | 256 |

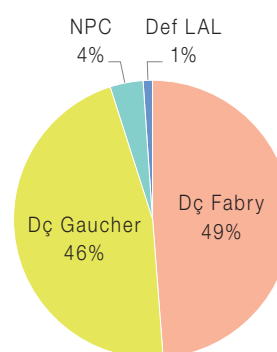
Doentes em tratamento DSL 2017 (n=256)



Relativamente aos dados de 2012, constata-se um aumento do número de doentes em tratamento, à custa de doentes com doença de Fabry.

O número de doentes em tratamento com doença de Gaucher teve ligeiro decréscimo, mantendo-se o número de doentes com MPSs e doença de Pompe estável, pressupondo uma relação de novos doentes e doentes com suspensão de terapêutica equilibrada.

Doentes em tratamento DSL 2017: Lipidoses (n=195)



Doentes DLS em tratamento e respetivas terapias – dezembro 2017.

| Patologia | Nº de doentes | Tipo de tratamento | Nº de doentes |
|---------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| Dç de Gaucher | 89 | Imiglucerase | 74 |
| | | Miglustato* (Actelion/Accord) | 2/0 |
| | | Velaglucerase alfa | 12 |
| | | Eliglustato** | 1 |
| Dç de Fabry | 96 | Agalsidase alfa | 71 |
| | | Agalsidase beta | 25 |
| MPS tipo I | 8 | Laronidase | 8 |
| MPS tipo II | 8 | Idursulfase | 8 |
| MPS tipo VI | 12 | Galsulfase | 12 |
| Dç de Niemann-Pick tipo C | 8 | Miglustato (Actelion) | 8 |
| Dç de Pompe | 30 | Alglucosidase-alfa | 30 |
| AUE: MPS tipo IVA | 3 | Elosulfase alfa | 3 |
| Deficiência de LAL | 2 | Sebelipase alfa | 2 |

Analisando os dados apresentados no último relatório referido a 2012 (total 179 doentes em tratamento, embora dados não constantes nos diferentes quadros), adicionando o número de novos doentes com terapias aprovadas entre 2013 e 2017 (119 novos doentes) verifica-se uma discrepância marcada de 39 doentes (total seria de 298 doentes) para os dados atuais, provavelmente relacionada com não início ou a suspensão de terapias por razões diversas, não adequadamente informada. Os dados que agora são apresentados pela CCTDLS resultaram do cruzamento de informação registada no arquivo, confirmados através de contacto direto, sempre que possível, com os Centros de Referência e de Proximidade.

Doentes DLS em tratamento por hospital.

| | Fabry | Gaucher | Pompe | MPS I | MPS II | MPS IVA | MPS VI | NPC | LALD | Total |
|--------|---------|---------|-------|-------|--------|------------|--------|-----|------|-------|
| HSOG | 53(1#) | 2 | 1 | 1 | – | – | – | 1 | 1* | 59 |
| CHSJ | 13 | 14 | 3 | 1 | 1 | – | 5 | 2 | – | 39 |
| CHP | 1 | 10 | 2 | 2 | 2 | – | 1 | 3 | – | 21 |
| CHUC | 2 | 10 | 4 | 2 | – | 1* | 3 | – | – | 23 |
| CHLN | 8 | 26(1**) | 7 | 1 | 2 | 1* | 1 | 1 | 1* | 48 |
| CHLC | 4 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1** | 1 | 1 | – | 15 |
| ULSAM | 1 | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 2 |
| HB | – | 5 | 4 | – | – | – | – | – | – | 9 |
| CHTMAD | 1 | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 2 |
| ULSNE | – | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 1 |
| ULSM | 1 | – | – | – | – | – | – | – | – | 1 |
| CHVNGE | – | 2 | 1 | – | – | – | 1 | – | – | 4 |
| CHEDV | – | – | – | – | 1 | – | – | – | – | 1 |
| CHBV | – | – | 1 | – | – | – | – | – | – | 1 |
| CHTV | 4 | 2 | – | – | – | – | – | – | – | 6 |
| HFZ | – | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 1 |
| ULSG | – | 2 | – | – | – | – | – | – | – | 2 |
| CHCB | – | – | 2 | – | – | – | – | – | – | 2 |
| HDS | – | 2 | – | – | – | – | – | – | – | 2 |
| HFF | – | – | 1 | – | – | – | – | – | – | 1 |
| CHLO | 1 | – | 1 | – | – | – | – | – | – | 2 |
| HGO | 2 | 1 | – | – | – | – | – | – | – | 3 |
| CHA | 4 | 6 | – | – | – | – | – | – | – | 10 |
| CHMA | 1 | | | | | | | | | 1 |
| Total | 96 (1#) | 89(1**) | 30 | 8 | 8 | 3 (2*+1**) | 12 | 8 | 2* | 256 |

tratamento episódico (só quando está em Portugal); * fármaco com AUE; ** fármaco em uso compassivo pós ensaio clínico

Avaliação e elaboração de protocolos de avaliação e seguimento das diferentes patologias

Foram revistos e adequados formulários existentes e criados outros de novo para patolo-

gias com terapias já aprovadas ou em utilização por AUE e ainda sem formulários específicos (NPC, MPS IVA e LAL), quer para primeiro registo de dados do doente quer para registo da monitorização anual.

Face ao referido no Decreto-Lei n.º 5/2017 de 6 de janeiro, no relativo a salvaguarda de transparência particularmente nas atividades de publicidade de medicamentos e dispositivos médicos ou relacionadas com a sua promoção, foi solicitado a todos os representantes dos CR, que em cada centro procurassem esclarecer os procedimentos que pudessem estar envolvidos nestes processos e tomar as medidas em conformidade, de forma a minimizar atempadamente os possíveis inconvenientes para o doente e para a monitorização das terapias usadas.

Desenvolvimento de informação para o doente

Procurando implementar informação dirigida e a capacitação do indivíduo e família, a CCTDLS, tendo reunidos no seu âmbito os representantes dos diferentes centros de referência, iniciou a elaboração de documentos informativos, sobre as diferentes patologias, cada uma tratada individualmente, e respetivos tratamentos farmacológicos disponíveis no país, os seus riscos e benefícios, e ainda informação sobre a integração obrigatória dos dados anonimizados pessoais em plataforma de farmacovigilância do INFARMED. A informação do doente, para além de melhorar o conhecimento relativamente à doença e seu impacto, pode permitir um incremento na capacidade de decisão e responsabilização pessoal e dos cuidadores, e promover uma avaliação e contribuição da sua experiência pessoal mais atenta e mais informativa. Começou por ser elaborada a

informação relativa a deficiência de lipase ácida lisossomal, que deve ser submetida à aprovação das Comissões de Ética dos vários Centros de Referência e/ou à Comissão Ética para a Investigação Clínica, para poder ser apresentada aos doentes.

II. Atividade âmbito organizativo

Neste campo foi desenvolvida atividade relacionada essencialmente com organização logística interna e externa e de documentos de suporte:

Revisão do Regulamento de Funcionamento da CCTDLS elaborado pela Comissão anterior, com adequação do documento existente às condições da nova CCTDLS, de acordo com o Despacho n.º 10788/2016.

Atualização do circuito dos pedidos e pareceres de acordo com as novas recomendações

Reavaliado circuito e procedimento para aceitação e análise dos pedidos apresentados pelos diversos Centros de Referência, assegurando o cumprimento de procedimentos prévios relativos ao Centro de Referência/ Centro de Proximidade, e posterior emissão de parecer.

Atualização de dados referentes ao número total de doentes com DLS em tratamento

Conforme acima referido no item de definição de número de doentes em tratamento, foi apontada a dificuldade de obtenção de dados fiáveis, que foram confirmados por contacto estabelecido com Centros de Referência e em alguns casos Centros de Proximidade.

Foi cruzada esta informação com a obtida por entidades centrais representadas na Comissão (ACSS), procurando-se perceber a fidelidade dos mesmos.

Os dados apresentados pela CCTDLS não são coincidentes com os obtidos pela ACSS, que tiveram por base a informação fornecida pelas instituições do SNS em resposta à solicitação de apresentação de número de doentes por patologia e respetivas terapias, recebida maioritariamente no primeiro semestre de 2017, mesmo tendo em mente os doentes que iniciaram terapia durante 2017. Os valores são essencialmente díspares no tocante às patologias mais prevalentes na nossa população, concretamente Doença de Gaucher e Doença de Fabry.

De acordo com informação complementar apresentada pelo Sistema de Informação para Contratualização e Acompanhamento (SICA), com dados referidos a final de Setembro de 2017, foi reportado um total de 86 doentes com Doença de Gaucher (*versus* 88+1*) e 87 doentes com D. de Fabry (*versus* 94+1*), que conjuntamente com os casos que tiveram parecer positivo da CCTDLS posteriormente a Setembro, são mais próximos dos números agora apresentados pela CCTDLS (DG:88+1*; DF: 94+1*).

Todo este processo é francamente consumidor de tempo e de recursos, sem obtenção de dados totalmente fiáveis, tanto mais quanto a atualização da informação devida à CCTDLS é frequentemente negligenciada, não havendo conhecimento adequado de datas de início

ou suspensões de terapias, ajuste de doses efetuadas ou alteração de fármaco, sendo essencial a organização de registo devidamente constituído.

Arquivo de documentação da informação de doentes, em papel, localizado no INSA

O Arquivo de documentos em papel, relativos a toda a informação dos doentes com terapias para DLS, reunido desde a primeira Comissão na década de noventa, encontra-se localizado no INSA, Porto.

Com as novas disposições relativas a proteção de dados individuais, medidas de maior proteção de dados têm de ser implementadas, quer na receção quer na emissão de informação da CCTDL, com adequada proteção da privacidade dos doentes.

Este processo foi abordado e discutido na CCTDLS, tendo sido solicitado parecer ao Gabinete Jurídico e Comissão de Ética do INSA, no sentido da sua melhor clarificação. Relativamente à manutenção do Arquivo, o Gabinete Jurídico conclui da sua legalidade, "*desde que o tratamento desses dados seja efetuado por um profissional de saúde obrigado a sigilo ou por outra pessoa sujeita igualmente a segredo profissional, seja notificado à CNPD, nos termos do artigo 27.º, e sejam garantidas medidas adequadas de segurança da informação*". Aguarda-se, entretanto, o parecer da Comissão de Ética do INSA sobre estes diferentes processos e definição de atitudes a serem implementadas nesse âmbito

Criação do Registo Nacional de DLS: apoio do INSA

O Despacho n.º 2545/2013, de 7 de fevereiro, alterado e republicado pelo Despacho n.º 10788/2016, de 25 de Agosto, prevê que a CCTDLS, monitorize e avalie o tratamento das DLS através da criação e manutenção de um "Registo Nacional de Doentes Portadores destas patologias (RNDPDLS)".

Este é um objetivo essencial, como se evidencia dos itens anteriores. O trabalho da CCTDLS constitui um enorme desafio, que só poderá ser devidamente solucionado com a criação do Registo Nacional de DLS. Este problema foi colocado de forma constante quer em reunião de trabalho e em informação direta ao Conselho Diretivo do INSA, solicitando o devido apoio para sua implementação e/ou definição de orientação.

Importa recordar que o INSA, no âmbito da anterior CCTDLS, apoiou e promoveu a criação de grupo de trabalho para a organização do Registo Nacional de DLS, tendo havido elaboração de regulamento, formulação de caderno de encargos e de base de dados devidamente elaborada no contexto das Doenças de Gaucher e Doença de Fabry. Este processo ficou suspenso por falta de financiamento, o que continua a ser o obstáculo à concretização do Registo Nacional de DLS.

Visibilidade da Comissão: criação de micro site no âmbito do INSA

Procurando facilitar acesso e partilhar a informação relativa à CCTDLS no tocante a constituição, contactos, procedimentos, protocolos, formulários, folhetos informativos, agendamento de reuniões e outros, foi considerado de grande importância a criação de um local informático no âmbito do INSA, que permitisse a visibilidade da informação da CCTDLS. Neste sentido foi apresentado superiormente pedido ao Conselho Diretivo do INSA, que de imediato referiu o seu apoio, considerando a sua relevância.

Foram elaborados e aprovados textos e documentos a serem integrados, aguardando-se a sua concretização.

III. Atividade âmbito colaborativo

Plataforma de monitorização de terapias do INFARMED

O despacho n.º 10788/2016, de 1 de setembro de 2016, refere no n.º 17: "- Para efeitos da monitorização e avaliação referida no n.º 7, a CCTDLS deve articular-se com o INFARMED, I.P., no âmbito das suas atribuições em matéria de monitorização de utilização e efetividade das tecnologias de saúde, designadamente no âmbito do Sistema de Avaliação de Tecnologias de Saúde".

Previamente a esta legislação, em maio de 2016, fora apresentado à anterior Comissão, de acordo com correspondência presente em

Arquivo, um pedido de colaboração, por parte do INFARMED, para a orientação de parâmetros a integrar numa plataforma de monitorização de resultados das terapias das DLS.

Após esclarecimento junto das entidades superiores do âmbito da plataforma a implementar, em agosto de 2017 é iniciado trabalho conjunto de avaliação dos parâmetros a integrar na plataforma de monitorização da efetividade dos tratamentos das DLS, que permitam, no seu global, o registo e acompanhamento dos resultados dos medicamentos autorizados pela CCTDLS, não tendo finalidade de um registo epidemiológico nacional. Foi iniciada na CCTDLS a avaliação dos campos da plataforma relativamente à Doença de Gaucher, com apresentação de sugestões e propostas, estando em curso a avaliação de todas as outras patologias, que se encontram também já inseridas na plataforma do INFARMED, de modo a que os mesmos possam gerar a evidência necessária à avaliação da efetividade das terapias.

Registo Nacional de Doenças Raras

O Registo Nacional de Doenças Raras está previsto na Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020; vai funcionar no âmbito da Estratégia Interministerial com a participação dos SPMS, DGS, INSA, Infarmed e outros intervenientes relevantes como os Centros de Referência para as Doenças Raras e as Associações de Doentes. A organização do Registo Nacional de DLS, de acordo com o determinado na alínea 18 do despacho n.º 10788/2016, deve enquadrar-se neste registo nacional de

doenças raras; neste contexto a presidente da CCTDLS representou a CCTDLS, em reunião de apresentação e discussão do conjunto de dados comuns a incluir no Registo Nacional de Doenças Raras.

Proposta da Administração Central dos Serviços de Saúde (ACSS) - Proposta de revisão do financiamento do Programa de Tratamento a doentes portadores de Doenças Lisossomais de Sobrecarga.

A ACSS, motivada pela necessidade de fazer evoluir as modalidades de pagamento, aos hospitais do SNS, da atividade realizada no âmbito das DLS, propôs às entidades da tutela, a criação de um grupo de trabalho interinstitucional, composto por representantes da ACSS, DGS, INFARMED, I.P., INSA, I.P., e SPMS, EPE, com o objetivo de:

- estabelecer o programa de financiamento das DLS a ser implementado em contrato-programa
- assegurar a PEM dos medicamentos das DLS
- definir o modelo de articulação dos CR com os centros afiliados/ centros de tratamento de proximidade, definindo rede de referência e implementar a compra centralizada.

Neste grupo o INSA foi representado, por indicação do Presidente do Conselho Diretivo, pela presidente da CCTDLS que participou nas reuniões de trabalho, envolvendo posteriormente os membros da Comissão na discussão dos problemas apresentados.

Principais contribuições:

- 1 – Os membros da CCTDLS deram contributo para a definição do preço compreensivo para cada patologia, com apresentação diferenciada dos processos de monitorização de evolução, incluindo periodicidade de diferentes consultas e estudo complementar, doses e administração de fármaco, devidamente pormenorizada para cada grupo etário.
- 2 – Foram apresentados critérios de início e suspensão de terapia neste grupo de patologias, envolvendo critérios clínicos, mas também outros como a co-responsabilização do doente/família;
- 3 – Foi referida a necessária disponibilidade da PEM para prescrição e para a centralização de compra de fármacos, bem como a definição de rede de referência.
- 4 – Foram esclarecidos problemas quanto à proposta de preparação centralizada de infusões.

A CCTDLS apresentou, perante os documentos inicial e final da ACSS, os pontos de discordância, realçando a sobrecarga financeira que estava a ser imposta aos CR com a proposta apresentada para contratualização de cuidados de saúde no SNS para 2018, na área das DLS, com agravamento dos custos diretamente imputados a cada CR. Apesar dos argumentos apresentados pela CCTDLS, no contrato-programa apresentado para 2018, prevaleceu a manutenção destes pontos penalizadores.

Nota final

Ao longo das duas últimas décadas, o país tem vindo a assegurar aos doentes com DLS o acesso a significativa parte da inovação terapêutica, não tendo em contrapartida sido criadas as adequadas condições para que a avaliação seriada de resultados possa permitir um conhecimento mais objetivo da população envolvida e a posterior definição de linhas de orientação no país, mais dirigidas e eficazes, que dando primazia ao interesse individual do doente, o enquadrem no coletivo, não esquecendo a finitude dos recursos e o princípio de equidade.

Temos de referir o inadequado conhecimento da evolução dos doentes com DLS no país e a escassa avaliação seriada de coortes populacionais, essencial para fundamentação de custo/benefício. Na verdade, a avaliação criteriosa e acessível de população envolvida, constitui ferramenta fundamental nessa análise, sendo primordial a disponibilidade de recursos técnicos e humanos, e de financiamento, para a gestão e elaboração de um Registo Nacional de DLS organizado, com capacidade de exportação de dados para outras plataformas com fins diversos.

Esta análise deverá ser efetuada no âmbito da CCTDLS, com apoio alargado dos Centros de Referência, podendo ainda integrar peritos convidados de áreas específicas. Necessária será a previsão de tempo para estas funções, o que não se articula com o atualmente previsto, face às atividades globais pendentes nos respetivos centros de referência e outros, já de si francamente carenciados de recursos.

A disponibilização da plataforma de monitorização da efetividade dos tratamentos das DLS, e a OBRIGATORIDADE de introdução de dados, constituirá uma mais valia, mas não é suficiente para a avaliação epidemiológica necessária, para o conhecimento da história natural da doença, nem tão pouco para a possibilidade de previsão de custos e impacto a curto e longo prazo.

A colaboração da CCTDLS com as entidades centrais, nomeadamente DGS, ACSS, INSA, INFARMED poderá, como indicado superiormente, permitir também um trabalho mais profícuo em áreas fundamentais, como possibilitar exportação de informação devidamente avaliada para o Registo Nacional de Doenças Raras, apoio a definição de rede de referenciação na área das DHM e DLS, adequação das condições de contrato-programa, não esquecendo também a atividade colaborativa com a DGS, em processos informativos globais adequados à população e ao clínico.

Nos 15 meses de atividade desta CCTDLS procurou dar-se adequada resposta face ao doente, implementando também áreas consideradas fulcrais para a concretização dos objetivos definidos superiormente.

De forma positiva apontámos a resposta alargada ao pedido de envio de processos de monitorização com informação da evolução clínica do doente e do tratamento. Este foi um ganho que terá de ser mantido, com avaliação devida dos dados fornecidos, mas não suficiente porque ainda continuam a existir dificuldades de mobili-

zação. Mas continuar, sem avançar no conhecimento mais detalhado da nossa população, não é sustentável.

Para além dos problemas expostos, outros desafios se colocam à CCTDLS:

- numa vertente, e com maior serenidade de trabalho, ser capaz de caracterizar e acompanhar o número crescente de doentes, muitos diagnosticados por meios de rastreio populacional ou de famílias de risco, em apresentações mais frequentemente tardias ou com menor sintomatologia, procurando definir o verdadeiro impacto e evolução da doença - neste campo procurar dar especial ênfase à Doença de Fabry, com elevado número de doentes no país, que necessitará de avaliação mais alargada, para adequação de propostas
- por outro lado conhecer e adequadamente saber utilizar também novas terapias disponíveis, que de forma crescente vão surgindo, de custo sempre elevado, com a capacidade de ponderar a análise da relação custo/benefício e a aquisição de mais-valias reais em saúde, não esquecendo a promoção da qualidade de vida e atitudes preventivas.

Neste sentido é anexado plano de atividade para o ano 2018, ficando a aguardar que a criação de condições o possibilitem.

Agradecimento

À Doutora Sandra Alves, representante do INSA, I.P., na CCTDLS, pelo apoio na avaliação e confirmação dos dados inseridos neste relatório, relativos a números de doentes, reuniões e processos avaliados, bem como a todos os outros membros, que apresentaram seu parecer e finalmente o aprovaram.

_Departamento de **Genética Humana**

Instituto Nacional de Saúde *Doutor Ricardo Jorge*
Av. Padre Cruz, 1649-016 Lisboa, Portugal
Tel.: (+351) **217 526 413**
E-mail: dgh@insa.min-saude.pt

Centro de Saúde Pública *Doutor Gonçalves Ferreira*
Rua Alexandre Herculano, nº 321 4000-055 Porto, Portugal
Tel.: (+351) **223 401 100**
E-mail: inforporto@insa.min-saude.pt