

_título:

Tratamento de doenças lisossomais

_subtítulo:

Relatório 2019

_edição:
_INSA, IP

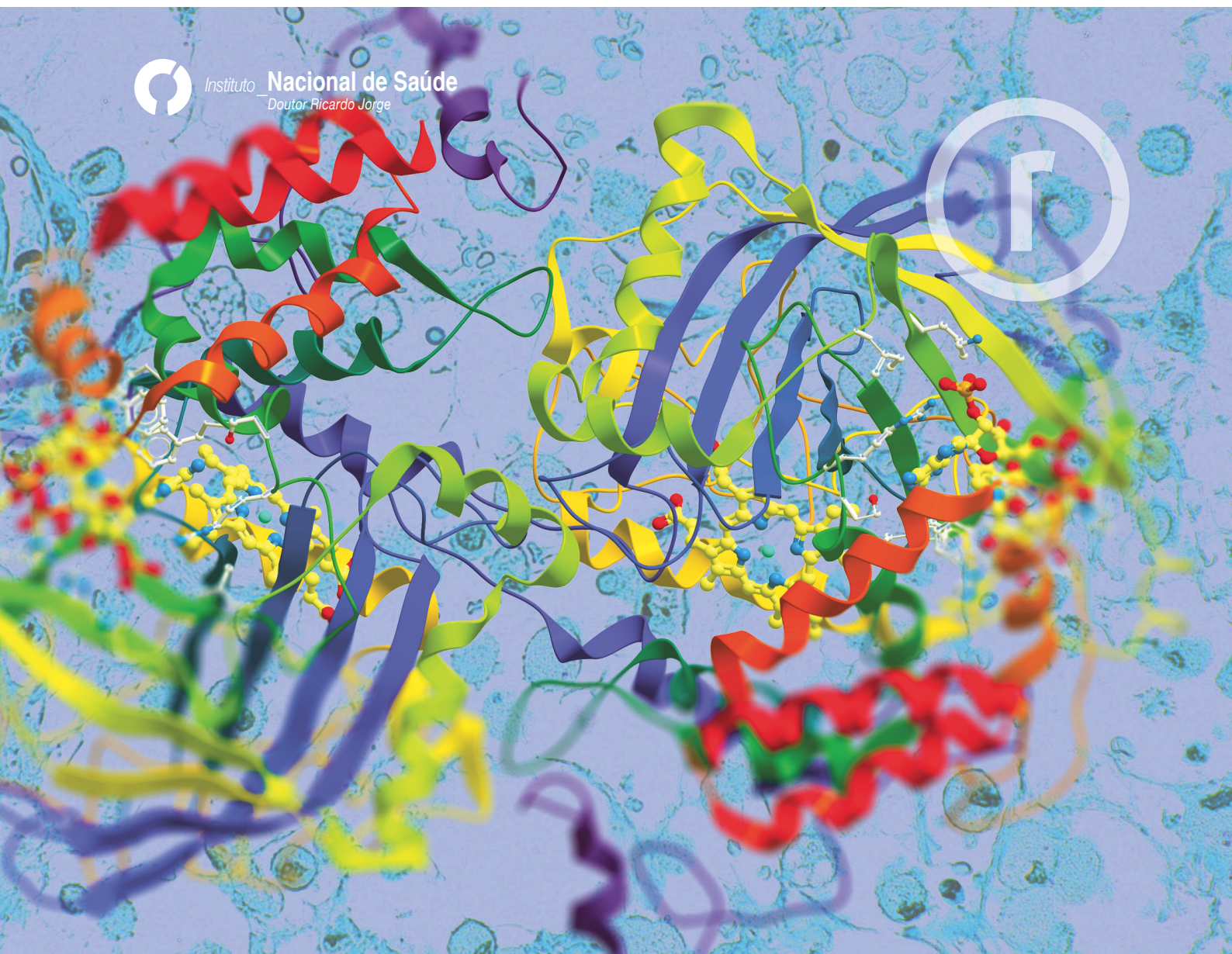
Autor:

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

_local / data:
_Lisboa
_Maio 2022



Instituto **Nacional de Saúde**
Doutor Ricardo Jorge



Catálogo na publicação:

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP
Tratamento de doenças lisossomais: relatório 2019 / Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga. - Lisboa : Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP, 2022. - 36 p. : il.

ISBN: 978-989-8794-87-1 (*online*)

© Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP 2022

Título: Tratamento de Doenças Lisossomais: relatório 2019

Autor: Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

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

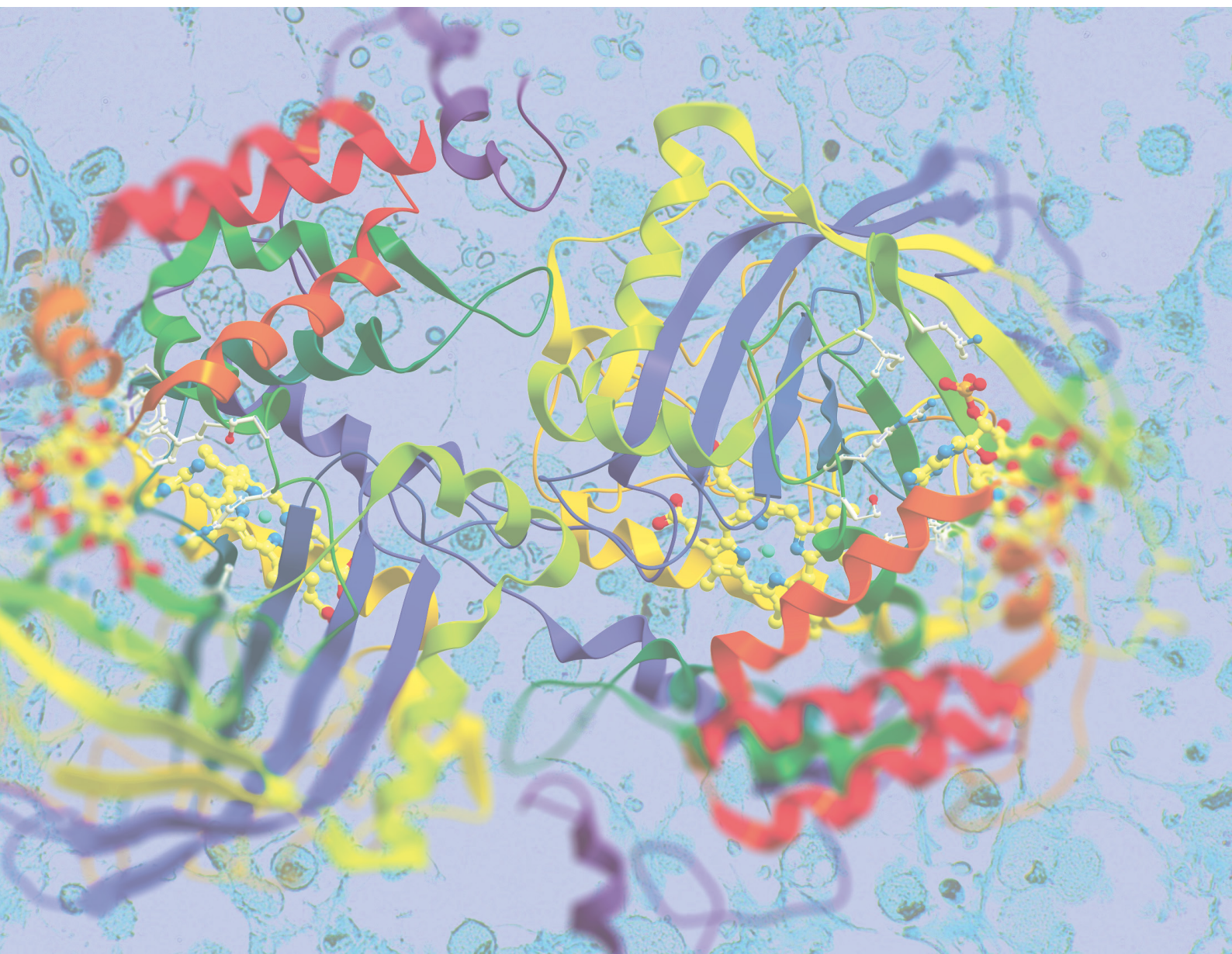
Coordenação técnica editorial: Elvira Silvestre

Composição gráfica: Francisco Tellechea

Lisboa, maio de 2022

(Relatório elaborado em junho 2020)

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



→ Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

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

_titulo:

Tratamento de doenças lisossomais

_subtítulo:

Relatório 2019

_edição:
_INSA, IP

Autor:

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

_local / data:
_Lisboa
_Maio 2022

De acordo com o estipulado no Despacho n.º 10788/2016, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 168, de 1 de setembro 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.*"

Agradece-se a todos os membros da CCTDLS, que reviram, comentaram e finalmente aprovaram este relatório, incluindo também os Colegas que tendo integrado esta Comissão, foram sendo substituídos por motivos diversos, pelo trabalho desenvolvido, na melhor defesa do interesse do doente, do conhecimento e do País; à Doutora Sandra Alves, representante do INSA na CCTDLS, um agradecimento ainda pelo apoio, disponibilidade e comentário crítico essencial.

No final do triénio como presidente da CCTDLS, agradeço ao Presidente do Conselho Directivo do INSA, Dr. Fernando de Almeida, junto do qual a Comissão funciona, a disponibilidade e apoio durante todo este período.

Elisa Leão Teles

Presidente CCTDLS

Índice

Siglas, abreviaturas e acrónimos.....	6
Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga	
1. Constituição e competências.....	9
2. Atividade desenvolvida – resultados.....	17
2.1 Reuniões da CTDLS.....	17
2.2 Atividade de âmbito clínico.....	17
2.3 Colaboração com entidades centrais.....	22
2.4 Registos nacionais.....	24
2.5 Divulgação.....	25
3. Nota final.....	29
Anexo.....	31
Despacho n.º 10788/2016, de 1 de setembro	
Constituição e funcionamento da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS)	

Siglas, abreviaturas e acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ARS	Administração Regional de Saúde
AUE	Autorização de Utilização Especial
bid	2X dia, do latim <i>bis in die</i>
CA	Conselho de Administração
CCTDLS	Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga
CHULC	Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
CHULN	Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte
CHUP	Centro Hospitalar Universitário do Porto
CHUSJ	Centro Hospitalar Universitário de São João
CTP	Centro de Tratamento de Proximidade
CR	Centro de Referência
Dç	Doença
DGS	Direção-Geral da Saúde
DHM	Doenças Hereditárias do Metabolismo
DLS	Doenças Lisossomais de Sobrecarga
EMA	Agência Europeia do Medicamento
FBR	Doença de Fabry
GAU	Doença de Gaucher
HSOG	Hospital Senhora da Oliveira Guimarães
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
IV	Via Intravenosa
LAL	Deficiência de lipase ácida lisossomal
MPS	Mucopolissacaridose
NPC	Doença de Niemann-Pick tipo C
PO	Per os, via oral
POM	Doença de Pompe
qd	1X dia, do latim <i>quaque die</i>
tid	3X dia, do latim <i>ter in die</i>

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga

1. Constituição e competências

Constituição da CCTDLS

A constituição da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS) manteve-se de acordo com o determinado no Despacho n.º 10788/2016 ([Anexo](#)) publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 168, de 1 de setembro, proveniente do Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde; este despacho adaptou a constituição e funcionamento da CCTDLS ao 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, tendo também alterado e republicado o Despacho n.º 2545/2013, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 33, de 15 de fevereiro. Desde então a CCTDLS é 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 referência na área das Doenças Hereditárias do Metabolismo (DHM) e DLS existentes;
- Um profissional de saúde designado pela Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS);
- 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 (INFARMED).

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

Durante o ano de 2019, a representante designada pelo Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, (CHUC) Dra. Tabita Maia, foi, por motivos de maternidade, substituída em setembro de 2019, pela Dra. Maria do Carmo Macário. Também o representante do INFARMED, Dr. Jorge Rodrigues foi substituído por motivos profissionais, em setembro de 2019, pela Dra. Inês Costa. Ambas apresentaram declaração pública de interesses e declaração de confidencialidade, devidamente assinada.

Elisa Leão Teles, representante do CR de DHM do Centro Hospitalar de São João, Porto, manteve-se como presidente da Comissão para o triénio 2016-2019 e Sandra Alves, representante do INSA na CCTDLS, por sua disponibilidade, continuou a secretariar as reuniões, com preparação das respetivas atas. Tabita Maia, nomeada em 2018, manteve-se como vice-presidente da CCTDLS até setembro de 2019, tendo posteriormente por motivos de maternidade, conforme já referido, suspenso este cargo. O apoio de secretariado, continuou assegurado até setembro de 2019 por Ana Paula Alves, secretária da Direção do INSA, Porto, com a organização da logística das reuniões (envio da convocatória, agenda e dispensas de serviço) e de envio dos ofícios e pareceres emitidos pela Comissão. A partir de setembro o apoio de secretariado foi assumido por Rita Silva, Assistente Técnica no Departamento de Genética Humana

Constituição da Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga – 2019

Carla Pereira	Direção-Geral da Saúde
Anabela Oliveira	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E.P.E.
Elisa Leão Teles	Centro Hospitalar Universitário S. João, E.P.E.
Esmeralda Martins	Centro Hospitalar Universitário do Porto, E.P.E.
Hélder Duarte	Administração Central do Sistema de Saúde I.P.
Jorge Rodrigues* / Inês Costa	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Olga Azevedo	Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E.P.E.
Sandra Alves	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I.P.
Sílvia Sequeira	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, E.P.E.
Tabita Maia* / Maria do Carmo Macário	Centro Hospitalar Universitário Coimbra, E.P.E.

* Substituição de representante

(Unidade de Rastreio Neonatal, Metabolismo e Genética), INSA Porto. Na última reunião da CCTDLS, a 9 de dezembro, foi nomeada a nova Presidente para a o próximo triénio, a Dra. Anabela Oliveira, do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, que iniciará funções em janeiro de 2020.

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 Doutor Gonçalves Ferreira, no Porto.

Todos os membros 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 n.º 10788/2016).

De referir ter a CCTDLS um Regulamento de Funcionamento, devidamente revisto de acordo com

Despacho n.º 10788/2016 e aprovado por todos os membros em 2018.

A CCTDLS sempre que necessário pode contar com o apoio do Gabinete Jurídico e Comissão de Ética do INSA, para avaliação e elaboração de pareceres sobre assuntos perante os quais considere oportuno ter cabal esclarecimento.

Competências da CCTDLS

O Despacho n.º 10788/2016 e anexo republicado, determinam as competências da CCTDLS, que foram assumidas:

- 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 efectividade 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*, 2.ª série, n.º 41, de 27 de fevereiro

DLS com terapias disponíveis

No ano de 2019, a nível nacional, houve somente disponibilização de nova terapia oral para Doença de Gaucher (eliglustato), tendo-se mantido sobreponível o quadro de patologias lisossomais com terapias disponíveis aprovadas pelo INFARMED, bem como o de outras patologias lisossomais cujas terapias ainda estão em fase de avaliação a nível nacional, após aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), mas em utilização com AUE no nosso país.

Os fármacos citados foram aprovados em Portugal pelo INFARMED como fármacos de acesso restrito/dispensa hospitalar exclusiva, utilizados em doenças de sobrecarga lisossomal. De acordo com RCM a imiglucerase, a velaglucerase alfa, a agalsidase beta, a agalsidase alfa, e a idursulfase são passíveis de terapia domiciliária, bem como as terapias orais como o miglustato, o migalastato e o eliglustato.

DLS com terapêutica disponível em 2019 e aprovada pelo INFARMED.

Patologia	Empresa farmacêutica	Substituição enzimática	Privação de substrato	Chaperona	Dose Recomendada	Via e Frequência Administração
GAU	Sanofi Genzyme	Imiglucerase	-	-	15 – 60U/kg *	IV, 15 – 15 d **
	Shire	Velaglucerase alfa	-	-	15 – 60U/kg *	IV, 15 – 15 d
	Actelion/Accord/ DiPharma/Gen.	Agalsidase beta	Miglustato#	-	100mg	PO, tid
	Orph/Yesgesa	Agalsidase alfa	-	-	84mg	PO, bid ^a
	Sanofi Genzyme	Laronidase	-	-	1mg/kg	IV, 15 – 15 d
FBR	Sanofi Genzyme	Idursulfase	-	-	0,2mg/kg	IV, 15 – 15 d
	Shire	Galsulfase	-	-	123mg	
	Amicus	Alglucosidase-alfa	Eliglustato	Eigalastato#	100U/kg	PO, 1 caps/dias alternados
MPS I	Sanofi Genzyme	-	-	-	0,5 mg/kg	IV, 8 – 8 d
MPS II	Shire	-	-	-	1 mg/kg	IV, 8 – 8 d
MPS VI	Biomarin	-	-	-	200 mg ^{***}	IV, 8 – 8 d
NPC	Actelion/Accord/ DiPharma/Gen. Orph/Yesgesa		Miglustato			PO, tid
POM	Sanofi Genzyme	-	-	-	20 mg/kg	IV, 15 -15 d

* Dependente de indicação clínica; ** Frequência ajustável com a indicação clínica;

^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; *** Dependente de superfície corporal; # Utilização em maiores de 16 anos de idade

DLS com terapias aprovadas pela EMA e em avaliação pelo INFARMED em 2019

Como já referido em relatórios de anos anteriores, também durante o ano de 2019, algumas terapias destinadas a DLS, aprovadas pela EMA nos últimos anos e em avaliação pelo INFARMED, mantiveram ainda a sua utilização dependente de AUE. Mais uma vez é de realçar o longo tempo de avaliação no INFARMED nomeadamente dos fármacos elosulfase alfa e sebelipase alfa. Como anteriormente referido, o elevado custo destas terapias, em situação de não inclusão em contrato-programa, con-

dicionam uma enorme sobrecarga orçamental hospitalar e o desequilíbrio financeiro correspondente dos Centros de Referência, podendo contribuir para uma resposta mais demorada ao doente. Outros fármacos já aprovados pela EMA, também dirigidos a DLS, como a ceroliponase alfa, a velmanase alfa e a vestronidase alfa iniciaram processo de avaliação no INFARMED embora com processo mais recente.

DLS – Terapia farmacológica em avaliação pelo INFARMED e em utilização (AUE) durante 2019

Patologia	Empresa farmacêutica	Substituição enzimática	Privação de substrato	Chaperona	Dose Recomendada	Via e Frequência Administração
MPS tipo IVA	Biomarin	Elosulfase alfa	-	-	2mg/kg	IV, 8 - 8 d
Deficiência da lipase ácida lisossomal	Alexion	Sebelipase alfa	-	-	1mg/kg*	IV, 15 - 15 d

* nas formas precoces rapidamente progressivas de LAL (lactente < 6 meses), a dose inicial recomendada é de 1 mg/kg IV, semanal, com possível aumento progressivo da dose para 3 mg/kg/semanal de acordo com resposta clínica

Procedimento: circuito dos pedidos e pareceres

Os pedidos para discussão em reunião da CCTDLS, cumprindo as orientações já estabelecidas por esta Comissão de acordo com informação que se encontra disponível na página da CCTDLS, devem ser propostos pelo respectivo CR até 4 dias antes da reunião da Comissão. Se provenientes de centros de proximidade, estes devem enviar as respectivas 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 respectivo Director de Serviço, pelo Director Clínico do Centro de Tratamento de Proximidade (CTP), quando adequado, pelo Coordenador do Centro de Referência e pelo Director 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 respectivo CR em sede de CCTDLS. Após discussão o parecer final é assinado por dois membros clínicos da CCTDLS e dirigido ao Director Clínico do CR, com conhecimento do Médico Assistente, do CTP (quando aplicável), da ACSS e INFARMED.

Desde Maio de 2018, e de acordo com as orientações de segurança e de privacidade de dados, os processos a enviar à CCTDLS devem estar identificados apenas com o código atribuído em cada Centro de Referência, tendo este procedimento sido reavaliado em sede de Comissão, no sentido de assegurar o seu cumprimento.

Âmbito da atividade desenvolvida

Em 2018, ficou concluído, de acordo com o solicitado pelas entidades centrais, o plano específico de avaliação e monitorização de cada patologia para ser presente na Plataforma de Monitorização de Efetividade de Terapias DLS do INFARMED. Como até ao momento esta plataforma não se encontra disponível, foi mantido o mesmo tipo de avaliação dos processos apresentados para análise, com os problemas reconhecidos da informação resultante estar menos acessível.

Desta forma a CCTDLS teve a sua atividade desenvolvida em diferentes campos e de acordo com o plano previsto para 2019:

1 – Resposta ao Clínico/Utente.

Avaliação de pedidos: confirmação de diagnóstico e grau de envolvimento.

Processos de monitorização apresentados:
avaliação/informação.

Continuação de definição de critérios para
início e manutenção de terapias.

Discussão de possível implementação de
tratamento domiciliário.

- 2 – Colaboração com entidades Centrais.
- 3 – Registo Nacional de DLS e de Doenças Raras.
- 4 – Concretização da página da CCTDLS no site
do INSA. Manutenção de arquivo.

Atividade desenvolvida

Resultados

2. Atividade desenvolvida – resultados

2.1 Reuniões da CCTDLS

No ano de 2019, ocorreram 6 reuniões da CCTDLS, nas datas abaixo discriminadas, tendo sido elaboradas atas de todas as reuniões. As agendas e atas das reuniões encontram-se arquivadas, após aprovadas e assinadas. As reuniões decorreram sempre em instalações do INSA, com uma duração média de cerca de 5-6 horas, por videoconferência com os membros divididos entre as instalações de Lisboa e Porto, ou alternadamente em Lisboa e no Porto, com presença global. 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.

Durante o mês de dezembro ocorreu ainda a aprovação de mais um início de terapêutica para um doente com doença de Pompe, enviada para avaliação imediata dada a forma de apresentação (infantil precoce) assim o requerer. O processo de aprovação ocorreu através de comunicação por correio eletrónico (mais um doente e um parecer positivo).

2.2 Atividade de âmbito clínico

Análise e emissão de pareceres sobre os pedidos de tratamento:

Assim durante o ano de 2019, foram apresentados 74 processos de doentes, com emissão de 54 pareceres positivos (24 relativos a pedidos de início de terapias, 20 para ajuste de doses, 10 para mudança de fármaco); foram também apresentados e discutidos 3 casos de suspensão de terapêutica (2 doentes Gaucher por falecimento; 1 doente com MPSI após transplante), 5 processos de monitorização, 10 doentes com casos clínicos problema ou que foram discutidos inicialmente e por falta de dados foram analisados posteriormente e 2 doentes com transferência de hospital/Centro de Referência.

Nos quadros seguintes são apresentados em resumo os pareceres emitidos no ano 2019.

Dos 3 casos de alteração de terapêutica aprovada em D. Gaucher, 2 doentes transitaram de imiglucerase para eliglustato e 1 doente transitou de miglustato para velaglucerase. Dos 7 casos de alteração de terapêutica aprovada em D. Fabry, 4 doentes transitaram de agalsidase alfa para migalastato e 3 de agalsidase beta para migalastato.

Reuniões oficiais da CCTDLS de janeiro a dezembro de 2019

Reunião discutidos	Data	N.º Casos
N.º 1/19 $2^a+3^b+1^c+1^d+1^f+1^g$	16/01/2019	
N.º 2/19	09/04/2019	$5^a+2^b+1^d$
N.º 3/19	17/06/2019	$2^a+2^c+1^f+3^g$
N.º 4/19 $6^a+10^b+3^c+1^d+1^e+2^g$	11/09/2019	
N.º 5/19	30/10/2019	$6^a+4^b+2^c$
N.º 6/19 $2^a+1^b+2^c+1^d+4^e+4^g$	09/12/2019	
Total $20^b; 10^c; 3^d; 5^e; 2^f; 10^g$		23 ^a

^a início terapêutica; ^b ajuste terapêutica; ^c mudança terapêutica; ^d suspensão terapêutica; ^e monitorização; ^f iteração local de tratamento; ^g casos clínicos problema discutidos

CCTDLS — Pareceres emitidos de janeiro a dezembro de 2019.

Patologia — POMP NPC LAL Total	GAU	FBR	MPSI	MPSII	MPSVI	POMP	NPC	LAL
Pareceres Favoráveis								
Início de Tratamento 24	2	18	1	1	0	1	1	-
Ajuste de Dose 20	6	4	1	4	2	3	-	-
Alteração de Fármaco 10	3	7	-	-	-	-	-	-
Total 54	11	29	2	5	2	4	1	-

Na última reunião de 9 de dezembro foram conforme indicado (quadro), discutidos 4 casos que por falta de dados não foram devidamente apreciados, ficando pendentes para reavaliação. De notar que a avaliação adequada destes doentes não foi apresentada de forma totalmente completa face ao atraso existente na marcação de alguns dos exames solicitados, o que tem acontecido em alguns Centros de Referência. Para além destes não restaram processos pendentes de avaliação, que tivessem sido apresentados até esta última reunião. Na situação 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.

Monitorização de evolução clínica

Relativamente aos processos de monitorização de evolução clínica para além dos processos avaliados em reunião de Comissão para início, ajuste ou mudança de terapêuticas (54 doentes), e continuando a aguardar-se a disponibilização da pla-

taforma de monitorização das terapias das DLS do INFARMED, foram apresentados cinco processos de monitorização: 3 de doentes do Hospital Senhora da Oliveira Guimarães (2 com doença de Fabry e um com deficiência de LAL) e 2 do Centro Hospitalar Universitário São João (Doença de Gaucher).

Dada a aprovação do miglustato genérico também para o tratamento de doentes com Niemann Pick tipo C, e conforme pedido apresentado previamente pela CCTDLS em ofício enviado às Comissões de Farmácia de todos os Hospitais, a Comissão recebeu, através dos Centros de Referência, a notificação relativa a alteração da substância em utilização, concretamente no tocante à mudança de produto original (miglustato) para produto genérico. Foi instituído plano de monitorização adequado, sendo reiniciada avaliação basal e monitorização trimestral, com vigilância de uso alternativo, relativamente a eficácia e segurança.

Com a avaliação centralizada de todos os doentes nos Centros de Referência tem sido possível a adopção de critérios e procedimentos mais uniformizados.

Doentes em tratamento no território continental

No final do ano de 2019, encontram-se em tratamento, no território continental, o total de 294 doentes com diferentes patologias lisossomais de sobrecarga, que se apresentam em síntese nos quadros seguintes, organizados por patologia, com referência ainda ao número de doentes em tratamento por CR, 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 2019.

Relembrar que as regiões autónomas da Madeira e Açores não são incluídos nesta avaliação, não havendo qualquer intervenção desta Comissão na aprovação ou monitorização dos doentes aí sediados.

Relativamente aos dados de 2018, constata-se um aumento do número de doentes em tratamento:

mais 21 doentes, número que corresponde à diferença entre os 24 inícios de tratamento verificados durante 2019 e as três suspensões de tratamento reportadas à Comissão no mesmo ano. Este aumento ocorre essencialmente à custa de doentes com Doença de Fabry (18 doentes), com estabilização ou discreta elevação nas outras patologias (Doença de Gaucher: 2 doentes, MPS I: 1 doente, MPS II: 1 doente, Doença de Niemann Pick tipo C: 1 doente, Doença de Pompe: 1 doente). Houve suspensão de terapia enzimática em 2 doentes com Doença de Gaucher por falecimento em idade avançada, por comorbilidades e uma criança com MPSI suspendeu terapia enzimática de substituição por evolução favorável pós-transplante de células hematopoiéticas.

Os dados que aqui são apresentados resultaram do cruzamento de informação registada no arquivo, presente no relatório de 2018, nas atas de reuniões da CCTDLS de 2019 e confirmados pelos centros de referência.

Doentes DLS em tratamento em Portugal – dezembro 2019.

Patologia	Ano 2019
Doença de Gaucher	91
Doença de Fabry	123
Mucopolissacaridose tipo I (Doença de Hurler/Sheie)	7
Mucopolissacaridose tipo II (Doença de Hunter)	10
Mucopolissacaridose tipo IV A (Doença de Morquio)	3
Mucopolissacaridose tipo VI (Doença de Maroteaux-Lamy)	13
Mucopolissacaridose tipo VII (Doença de Sly)	2
Doença de Niemann-Pick tipo C	11
Glicogenose tipo II (Doença de Pompe)	32
Deficiência da LAL	2
Total	294

Doentes DLS em tratamento e respetivas terapias – dezembro 2019 (n=294).

Patologia	N.º de Doentes	Tipo de Tratamento	N.º de Doentes
Dç de Gaucher	91	Imiglucerase	75
		Miglustato*	1
		Velaglucerase alfa	13
		Eliglustato*	2
Dç de Fabry	123	Agalsidase alfa	64
		Agalsidase beta	31
		Migalastato	29
MPS tipo I	7	Laronidase	7
MPS tipo II	10	Idursulfase	10
MPS tipo VI	13	Galsulfase	13
Dç de Niemann-Pick tipo C	11	Miglustato	11
Dç de Pompe	32	Alglucosidase-alfa	32
AUE: MPS tipo IVA	3	Elosulfase alfa**	3
Deficiência de LAL	2	Sebelipase alfa***	2*
MPS VII	3	Vestronidase alfa**	2**

* Utilização no adulto ** Uso compassivo pós-ensaio clínico; *** uso AUE

Doentes DLS em tratamento por centro de referência.

	Fabry	Gaucher	Pompe	MPS I	MPS II	MPS IVA	MPS VI	MPS VII	NPC	LALD	Total Parcial	Total por CR
CR-CHULC	4	4	3	2	2	1**	1	-	2	-	19	21
CTP	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	
CR-CHUC	5	15	4	2	-	1**	3	-	1	-	31	38
CTP	3	1	3	-	-	-	-	-	-	-	7	
CR-CHULN	17	29	10	1	2	1**	1	-	1	1*	63	76
CTP	5	7	1	-	-	-	-	-	-	-	13	
CR-CHUP	1	9	2	1	4	-	2	2**	4	-	25	27
CTP	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	2	
CR-CHUSJ	17	14	3	-	1	-	5	-	2	-	42	47
CTP	1	2	1	-	-	-	1	-	-	-	5	
CR-HSOOG	64	1	1	1	-	-	-	-	1	1*	69	85
CTP	4	8	4	-	-	-	-	-	-	-	16	
Total	123	91	32	7	10	3**	13	2**	11	2*		294

CP: centro proximidade * fármaco com AUE; ** fármaco em uso compassivo pós ensaio clínico

Definição de critérios de início e suspensão de terapias

Dando continuidade a trabalho iniciado no ano anterior e de acordo com ponto 12 do Despacho n.º 10788/2016, que foca a 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, a CCTDLS procurou de acordo com conhecimento atual, a definição de critérios de início e suspensão de terapêutica para cada patologia (gerais e específicos).

Após a definição de critérios gerais de início e suspensão de terapias lisossomais e da elaboração dos critérios de tratamento específicos para a doença de Fabry, a patologia com maior número de doentes diagnosticados e tratados atualmente no nosso país nas suas diferentes variantes, continuou-se em 2019 este trabalho, com a elaboração dos critérios de tratamento específicos para novas esfingolipidoses: a doença de Gaucher e a doença de Niemann Pick tipo C. Os documentos aprovados pela CCTDLS, foram inicialmente apresentados pela Dra. Tabita Maia, no tocante à Doença de Gaucher e pela Dra. Esmeralda Martins, relativamente à doença de NPC. Nestes novos documentos a metodologia utilizada foi a anteriormente aprovada, em consenso em sede da Comissão; os documentos iniciais foram avaliados e discutidos por todos os membros da CCTDLS e posteriormente aprovados, ficando disponíveis na página da Comissão no site do INSA.

Avaliação e elaboração de protocolos de avaliação e seguimento das diferentes patologias de acordo com regras de anonimização

Depois de revistos e adequados os formulários existentes, quer para primeiro registo de dados do doente quer para registo da monitorização anual, de acordo com novas regras de anonimização e novo plano de monitorização aprovado, houve a sua disponibilização na página da CCTDLS.

Desenvolvimento de informação para o doente

A CCTDLS desenvolveu desde 2017, informação dirigida ao indivíduo e família, visando a sua maior capacitação sobre as diferentes patologias e respetivos tratamentos farmacológicos e outros, disponíveis no país, esclarecendo os seus riscos e benefícios. Esta informação a ser fornecida ao doente/família antes de início de terapêutica específica, tem por objetivos:

- melhorar o conhecimento relativamente à doença e seu impacto;
- consolidar uma maior capacidade de decisão e responsabilização individual e dos cuidadores;
- promover uma avaliação e contribuição da experiência pessoal mais atenta e mais informativa;
- promover a qualidade de vida e atitudes preventivas.

Estando concluída já em 2018 a informação dirigida a cada patologia lisossomal com tratamento disponível no país, foi esta colocada na área da CCTDLS, na página do INSA, ficando disponível aos profissionais e população.

Tratamento domiciliar

A possível implementação do tratamento domiciliar de doentes com DLS, foi de novo abordada no ano 2019, na presença de todos os membros da CCTDLS, representantes de centros de referência e das entidades que participam em diferentes níveis no processo do tratamento dos doentes com DLS. Foi mais uma vez referida a longa e positiva experiência de diferentes países europeus, a melhoria da qualidade de vida do doente/família, bem como a diminuição da dependência da estrutura hospitalar e do absentismo, sem diminuição da segurança do doente.

Foi considerado o possível enquadramento em processos já regulamentados no país. Havendo alguma possibilidade de concretização deste tipo de tratamento, foi opinião da CCTDLS, dever existir uma envolvimento simultânea de todos os centros nesse processo, mantendo a equidade no acesso dos doentes em todo o país à implementação de novas medidas.

2.3 Colaboração com entidades centrais

Plataforma de monitorização de terapias DLS 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*".

No ano de 2018, de acordo com orientações de prioridade indicadas superiormente, foi finalizado o trabalho de criação e estruturação do conteúdo desta plataforma, trabalho iniciado na CCTDLS em 2017; como já referido foram englobadas todas as patologias com terapias disponíveis, de modo a que possa ser gerada a evidência necessária à avaliação da efetividade das mesmas. Em maio de 2018 o trabalho da CCTDLS estava concluído, tendo sido definidos igualmente os planos de monitorização por patologia (periodicidade e parâmetros), num trabalho conjunto dos diferentes membros da CCTDLS e INFARMED. Apesar da concretização da plataforma, continua-se no final de 2019 a aguardar a sua disponibilização pelo INFARMED, que estará dependente da interoperacionalidade de várias plataformas informáticas centrais, a cargo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), nomeadamente faltando entre outros a ligação à PEM (prescrição eletrónica de medicamentos) e ao RSE (Registo de Saúde Eletrónico), que continuam a não estar asseguradas. Durante o ano de 2019 em diferentes tempos foi abordado esta questão que continua pendente de estrutura externa à Comissão. A Direção do INSA foi também alertada para esta

situação, tendo sido solicitada a melhor diligência no sentido de dirigir superiormente a informação da não interligação de estruturas, para a melhor e mais pronta resolução do processo considerado fundamental, face ao elevado número de doentes em tratamento e à falta de uma estrutura informática que possibilite a sua monitorização.

Fármacos em avaliação pelo INFARMED e em utilização por AUE

Como já referido existem novas e inovadoras terapias dirigidas a DLS, que após aprovação pela EMA, continuam em fase de avaliação no INFARMED, num processo que se alonga há vários anos; a demora na finalização dessas avaliações, e naturalmente ao acesso a essas novas terapias, tem conduzido à sua utilização no País através de procedimentos especiais, concretamente através de AUE.

Ao longo do ano de 2019, foi sendo de novo abordado este assunto, tanto mais premente quando se foca em doenças raras e produtos órfãos, dirigidos a patologias relativamente às quais não existem outros tratamentos específicos. Tratando-se de produtos de utilização unicamente hospitalar, de elevado custo económico, a sua utilização por AUE impossibilita a participação da entidade central, verificando-se, como já referido, uma total sobrecarga dos Centros de Referência prescritores, colocando-se ainda o problema de acesso possivelmente limitado.

Continuou a ser afirmado pelo representante do INFARMED na CCTDLS, estarem em processo final de avaliação os processos mais antigos (elosulfase e sebelipase), concretamente em fase de negociação com base em dados reais.

Programa de Acesso Precoce a novas terapias – INFARMED

Na deliberação n.º 80/CD/2017, do INFARMED, relativa ao Programa de acesso precoce a medicamentos para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, anexo ao respetivo Regulamento, é referido que “*um programa de acesso precoce (PAP) a medicamentos pretende a utilização de medicamentos sem autorização de introdução do mercado (AIM) ou que tendo já uma AIM, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa, sem prejuízo da obrigatoriedade de apresentação do respetivo pedido de autorização de utilização excepcional (AUE) a ser requerida pela instituição hospitalar do Serviço Nacional de Saúde onde o medicamento vai ser utilizado*”.

Em sede da CCTDLS, tendo sido solicitado parecer sobre este tema, na forma de agilizar a disponibilidade de novos produtos órfãos, considerados de relevo e interesse particular, foi reiterado que a possibilidade de um programa de acesso precoce, solicitado pela empresa que desenvolve o fármaco e que aguarda uma AIM, só pode ser considerada após parecer favorável decorrente de avaliação central de segurança do fármaco pelas entidades oficiais europeias (EMA) e de acordo com as orientações previstas no Regulamento.

Contrato programa DLS e rede de referência - ACSS

Conforme já anteriormente referido em relatórios prévios, com o conhecimento da proposta de Programa de Tratamento a doentes portadores de Doenças Lisossomais de Sobrecarga proveniente da ACSS para 2018, tinham sido enviados pela

presidente da CCTDLS para a ACSS, após discussão do documento em reunião da Comissão, todos os comentários dos representantes dos CR, motivados quer pela não concordância com o preço compreensivo atribuído por doente, quer ainda pela não apresentação da rede de referência estabelecida.

Relativamente ao cálculo do preço compreensivo por doente, já se tinha afirmado ser o valor apresentado em contrato programa, francamente lesivo para os Centros de Referência que não são ressarcidos das verbas despendidas, com franco agravamento da situação deficitária dos hospitais nacionais, problema muitas vezes retomado de novo ao longo do ano de 2019, pelos representantes médicos dos CR, sem haver qualquer nova informação de possível reanálise. Assim, de novo se reafirma a necessidade de revisão dos valores, com adoção de valores diferenciados relativamente a doentes pediátricos e adultos ou com valores médios sustentados em dados reais da população em tratamento.

No tocante a Rede de Referência durante todo o ano de 2018 não foi apresentado em sede da CCTDLS o plano proposto, apesar de insistentemente ter sido solicitado em reunião, dado existirem, quer em Centros de Referência do Norte e do Sul, problemas de referência de doentes; foi sempre afirmado que a comunicação aconteceria apenas através do circuito já anteriormente estabelecido, isto é, pelas Administrações Regionais de Saúde. Só em junho de 2019 houve esclarecimento da Comissão relativamente à rede de referência indicada pela ACSS, que mereceu o repúdio da maioria dos membros representantes dos CR na CCTDLS. Deste facto foi dado conhecimento pela presidente da CCTDLS ao Presidente do Conselho Diretivo do INSA, solicitando a melhor orientação desta informação.

2.4 Registos nacionais

Registo Nacional de Doenças Raras (DGS)

O Registo Nacional de Doenças Raras está previsto na Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020. Esta Estratégia Interministerial para as Doenças Raras (EIDR) tem a participação da DGS, INSA, Infarmed e outros intervenientes relevantes como 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. Como já referido em relatórios prévios, a DGS informou que em junho de 2017 enviou, após pedido do SEAS, proposta de lei e portaria para regulamentar o registo nacional das doenças raras, da qual se desconhece o resultado final. Neste âmbito não ocorreu nova intervenção da CCTDLS neste processo, que não está sob sua acção directa, apesar de várias vezes terem sido pedidas informações, no seio da CCTDLS, relativas ao desenvolvimento deste processo. Neste âmbito foi informado que está disponível *uma nova Plataforma Europeia para o Registo de Doenças Raras*, lançada por ocasião do Dia das Doenças Raras, em fevereiro de 2019. Esta plataforma, desenvolvida pelo Centro Comum de Investigação da Comissão Europeia, foi criada para fazer face à enorme fragmentação dos dados sobre as pessoas com doenças raras, guardados em centenas de registos em toda a Europa, podendo as suas infraestruturas apoiar os registos existentes e a criação de novos registos.

Por último, foi também referido que a Estratégia Integrada para as Doenças Raras está a reunir informação acerca das atividades desenvolvidas pelas Comissões existentes na área das doenças raras.

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)*", estando este na dependência do INSA. Este é um objetivo importante que não conheceu, contudo, novos desenvolvimentos, não estando dependente da ação direta da CCTDLS, mas que é considerado essencial para o adequado conhecimento da realidade nacional, permitindo previsão e estruturação de estratégias.

A Comissão teve também conhecimento que no seguimento de diversas reuniões realizadas no INSA em 2017/2018 no âmbito da Criação do Registo Nacional para as Doenças Raras pela Estratégia Integrada para as Doenças Raras, ficou decidido considerar as Doenças Lisossomais de Sobrecarga como um grupo de doenças piloto aquando da criação desse registo, não havendo, contudo, qualquer nova informação até ao final do ano 2019.

Foi ainda abordada a possibilidade de integração no registo na rede europeia de referência MetabERN, na qual estão integrados os centros de referência nacionais, na área das DSL.

2.5 Divulgação

Visibilidade da Comissão: criação de microsite no *website* do INSA

Tendo sido considerada de grande importância a criação de um espaço *online* no âmbito do *website* do INSA que permitisse a visibilidade e partilha da informação da CCTDLS, com o apoio do Conse-

lho Diretivo do INSA, no ano de 2019, foi possível concretizar este processo. Desde o início de 2019 encontra-se disponível nesta página a informação relativa à CCTDLS no tocante a constituição, contactos, procedimentos, protocolos, formulários, folhetos informativos, critérios de terapêutica específica, agendamento de reuniões, relatórios de atividade desde início de atividade da atual Comissão (2016) e outros, disponível em:

<http://www.insa.min-saude.pt/category/areas-de-atacao/genetica-humana/doencas-lisossomais-de-sobrecarga/>.

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, sendo mantido de acordo com parecer favorável do Gabinete Jurídico e da Comissão de Ética do INSA, a seu tempo interpelados (relatório 2017).

Com as novas disposições relativas a proteção de dados individuais, medidas de maior segurança de transmissão de dados tiveram de ser implementadas, quer na receção quer na emissão de informação da CCTDLS, com adequada proteção da privacidade dos doentes. Neste contexto foi aprovado e implementado a utilização de código proveniente de cada centro de referência até que a disponibilização da plataforma do INFARMED seja concretizada, assumindo-se então a regras de anonimização gerais adotadas centralmente no país.

Nota final

3. Nota final

No final de mais um ano de trabalho da CCTDLS, revendo a atividade desenvolvida no ano 2019, e fazendo um balanço das atividades relativas ao triénio 2016-2019, em que tive o privilégio de presidir esta Comissão, devo de novo salientar o trabalho desenvolvido com empenho por todos em conjunto, quer na atividade dirigida à avaliação dos processos clínicos individuais dos doentes apresentados, quer na sistematização de avaliação e monitorização das diferentes patologias, na contribuição para a criação da plataforma de monitorização de efetividade de terapias de DLS, do INFARMED, mas também no desenvolvimento de informação para o doente, na criação de critérios gerais e específicos nacionais para início de tratamento, na concretização de página da CCTDLS permitindo uma interface e facilidade de informação a profissionais e população em geral, no apoio às diferentes entidades centrais, com total disponibilidade para manter diálogo e alertas para problemas considerados de relevo.

Não é possível, contudo, deixar de mencionar os objetivos que em cada ano ficaram por resolver, apesar da sua importância, nomeadamente a concretização do registo nacional de doenças lisossomais de sobrecarga e o registo nacional de doenças raras, fundamentais para o conhecimento no país dos doentes, da sua distribuição, da estrutura e dinamização nacional e da interligação na comunidade europeia, os quais se encontram com organização ainda pendente de decisão de entidades centrais.

Ficamos ainda com a necessidade de mais uma vez alertar para pontos práticos fulcrais, já anteriormente referidos como essenciais, mas sem resolução até ao momento atual, como concretamente:

- Adequada revisão do preço compreensivo dos fármacos usados nas DLS e financiamento dos Centros de Referência, tendo em mente as reais necessidades, permitindo a melhor resposta ao doente, enquadrada no plano global do SNS.
- Resolução da interoperacionalidade e financiamento das estruturas centrais na concretização da plataforma de monitorização das terapias das DLS, permitindo maior facilidade no controlo de evolução, adequação de terapias e informação de evolução a longo prazo,
- Criação de meios de fácil acesso e utilização na prática clínica que permitam introdução de dados informáticos de forma centralizada, sem sobrecarga desnecessária e repetitiva do clínico, otimizando tempo assistencial,
- Concretização de tratamento dos doentes em condições mais amigáveis, pensando de novo na necessidade de discussão aberta da possibilidade de tratamento domiciliário, num trabalho conjunto de entidades centrais, profissionais dos centros de referência/centros de tratamento de proximidade e associações de doentes.
- E por fim o pedido de definição, por parte da tutela, 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, como já se referia no relatório anterior de 2017.

ANEXO

Despacho n.º 10788/2016, de 1 de setembro

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.

Altera e republica o Despacho n.º 2545/2013, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 33, de 15 de fevereiro

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde

Despacho n.º 10788/2016 ¹

O XXI Governo Constitucional, no seu programa para a saúde, estabelece como prioridades melhorar a gestão dos hospitais e a qualidade dos cuidados de saúde, apostando em modelos de governação da saúde baseados na melhoria contínua da qualidade e da garantia da segurança do doente.

O Plano Nacional de Saúde (PNS) 2012 -2016 (extensão a 2020) define como eixos prioritários a equidade, o acesso adequado aos cuidados de saúde e a qualidade na saúde.

Através do 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, foi criada a Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS), junto do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, I. P., encontrando-se a sua constituição, as suas competências e o seu funcionamento previstos no referido despacho

Neste âmbito, importa adaptar a constituição e funcionamento da 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 para a prestação de cuidados de saúde. Assim, determino:

1 — São alterados os n.os 2, 3, 9, 13 e 15 do 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, passando a ter a seguinte redação:

«2 — A CCTDLS é constituída pelos seguintes elementos:

- a) Um profissional de saúde da área da genética a designar pelo INSA;
- b) Um médico especialista no diagnóstico e tratamento das doenças lisossomais de sobrecarga a designar por cada um dos centros de referência na área das doenças hereditárias do metabolismo e das doenças lisossomais de sobrecarga existentes;
- c) Um profissional de saúde a designar pela Administração Central do Sistema de Saúde I. P. (ACSS, I. P.);
- d) Um profissional de saúde a designar pela Direção - Geral da Saúde;
- e) Um profissional de saúde a designar pelo INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed, I. P.).

3 — A CCTDLS é presidida por um dos médicos dos centros de referência referidos na alínea b) do número anterior, eleito entre os seus membros.

9 — Os centros de referência do Serviço Nacional de Saúde na área das doenças hereditárias do metabolismo e das doenças lisossomais de sobrecarga, designados nos termos da Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pela Portaria n.º 195/2016, de 19 de julho, adiante designados por centros de referência, articulam -se com a CCTDLS, nos termos definidos no presente despacho.

¹ Publicado no *Diário da República* n.º 168/2016, Série II de 2016-09-01, pp. 27293-94.
Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/10788-2016-75232326>

- 13 — Como salvaguarda de proximidade, os hospitais do SNS que acompanham doentes com doenças lisossomais de sobrecarga, devem constituir -se como centros afiliados dos centros de referência, nos termos do artigo 12.º da Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pela Portaria n.º 195/2016, de 19 de julho, e dependem do ponto de vista clínico e técnico da orientação destes.
- 15 — A ACSS, I. P., assegura o pagamento dos serviços clínicos/medicamentos extra-hospitalares dos doentes identificados pela CCTDLS, de acordo com os contratos -programa, sendo a aquisição efetuada através da Central de Compras do Ministério da Saúde . »
- 2 — São aditados 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, os n.os 17 e 18 com a seguinte redação:
- «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 Nacional 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, aprovada pelo Despacho n.º 2129 -B/2015, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 41, de 27 de fevereiro.»
- 3 — É revogado o n.º 16 do 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.
- 4 — Todas as referências efetuadas para «centros de excelência» no 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, devem considerar-se como efetuadas para «centros de referência».
- 5 — As entidades elencadas no n.º 2 do Despacho n.º 2545/2013, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 33, de 15 de fevereiro, com a redação dada pelo presente despacho, comunicam ao meu Gabinete, os seus representantes, no prazo máximo de 15 dias a contar da data de entrada em vigor do presente despacho.
- 6 — É republicado, em anexo ao presente despacho e do qual faz parte integrante, o Despacho n.º 2545/2013, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 33, de 15 de fevereiro, na sua redação atual.
- 7 — O presente despacho entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.
- 25 de agosto de 2016. — O Secretário de Estado Adjunto e da Saúde, *Fernando Manuel Ferreira Araújo*.

ANEXO

(a que se refere o n.º 6)

Republicação do Despacho n.º 2545/2013, de 15 de fevereiro

- 1 – É criada a Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga (CCTDLS), exclusivamente constituída por profissionais de saúde, e que funciona no âmbito do INSA.
- 2 – A CCTDLS é constituída pelos seguintes elementos:
 - a) Um profissional de saúde da área da genética a designar pelo INSA;
 - b) Um médico especialista no diagnóstico e tratamento das doenças lisossomais de sobrecarga a designar por cada um dos centros de referência na área das doenças hereditárias do metabolismo e das doenças lisossomais de sobrecarga existentes;
 - c) Um profissional de saúde a designar pela Administração Central do Sistema de Saúde I.P (ACSS, I. P.);
 - d) Um profissional de saúde a designar pela Direção -Geral da Saúde;
 - e) Um profissional de saúde a designar pelo INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed, I. P.).
- 3 – A CCTDLS é presidida por um dos médicos dos centros de referência referidos na alínea b) do número anterior, eleito entre os seus membros.
- 4 – Compete à CCTDLS:
 - a) Confirmar o diagnóstico das doenças lisossomais de sobrecarga sempre que surja um novo caso ou seja proposto um tratamento;
 - b) 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;
 - c) Acompanhar e controlar o tratamento referido na alínea a), estabelecendo, para cada caso, a dose mínima eficaz;
 - d) 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.
- 5 – Os elementos que integram a CCTDLS desempenham 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.
- 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.
- 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 Portadores destas patologias e desenvolvimento de estudo de coorte.

8 – O apoio logístico e técnico necessário ao funcionamento dos trabalhos e prossecução das atribuições da CCTDLS são providenciados pelo INSA.

9 – Os centros de referência do Serviço Nacional de Saúde na área das doenças hereditárias do metabolismo e das doenças lisossomais de sobrecarga, designados nos termos da Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pela Portaria n.º 195/2016, de 19 de julho, adiante designados por centros de referência, articulam-se com a CCTDLS, nos termos definidos no presente despacho.

10 – Os centros de referência têm como missão diagnosticar e elaborar o pedido de tratamento, subscrito pelo médico assistente do doente, e acompanhado de relatório médico detalhado devendo ser garantidas as respetivas autorizações da direção clínica e da administração hospitalar e, quando se justificar, o parecer favorável da comissão de ética do hospital envolvido, antes do envio dos pedidos de tratamento à CCTDLS.

11 – O INSA apoia os centros de referência e a CCTDLS no diagnóstico das doenças lisossomais de sobrecarga sendo ressarcido pelas despesas incorridas de acordo com tabelas de preços em vigor.

12 – Na apreciação dos pedidos de tratamento, a CCTDLS deverá basear-se nos seguintes parâmetros: evidência científica, evidência de relação positiva custo-benefício, salvaguarda do princípio ético da equidade, apreciação ética da relação entre o bem individual e o bem geral, para além de eventuais outros critérios a definir especificamente.

13 – Como salvaguarda de proximidade, os hospitais do SNS que acompanham doentes com doenças lisossomais de sobrecarga, devem constituir-se como centros afiliados dos centros de referência, nos termos do artigo 12.º da Portaria n.º 194/2014, de 30 de setembro, alterada pela Portaria n.º 195/2016, de 19 de julho, e dependem do ponto de vista clínico e técnico da orientação destes.

14 – Os centros de referência remetem para a CCTDLS todos os casos suspeitos ou diagnosticados de doença lisossomial de sobrecarga.

15 – A ACSS, I. P., assegura o pagamento dos serviços clínicos/medicamentos extra-hospitalares dos doentes identificados pela CCTDLS, de acordo com os contratos-programa, sendo a aquisição efetuada através da Central de Compras do Ministério da Saúde.

16 – [Revogado].

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 Nacional 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, aprovada pelo Despacho n.º 2129 -B/2015, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, n.º 41, de 27 de fevereiro.

_Comissão Coordenadora do
Tratamento de Doenças Liosossomais

Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Departamento de Genética Humana

Av Padre Cruz, 1649-016 | Lisboa | Portugal

Tel: 217 519 200

E-mail: dgh@insa.min-saude.pt

Centro de Saúde Pública Doutor Gonçalves Ferreira

Rua Alexandre Herculano, nº 321 4000-055 | Porto | Portugal

Tel: 223 401 100

E-mail: infoporto@insa.min-saude.pt