

Centro Nacional Coordenador
do
Diagnóstico e Tratamento
de
Doenças Lisossomais

CNCDTD

Relatório de Actividades

2006



Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães Porto

Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães
Praça Pedro Nunes, nº 88
4099-028 PORTO

Tel: 226070300

Fax: 226070399

Email: centronacional.lisossomas@igm.min-saude.pt

Secretariado da Direcção: M. Helena Alves

Email: helena@igm.min-saude.pt

Secretariado do CNCDTD : Sara Duarte

Email : sara.duarte@igm.min-saude.pt

Glossário e Acrónimos	2
Nota Introdutória	3
Histórico e Enquadramento Legal	4
O Laboratório de Referência Nacional para DLS	6
Organização e Início de Actividades	11
Resultados em 2006	18
Custos e Previsão de Encargos Financeiros	25
Participação em Reuniões	27
Nota Final	28
Anexos	

GLOSSÁRIO E ACRÓNIMOS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado
ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde
bid - 2X dia, do latim *bis in die*
COMP – Committee for Orphan Medicinal Products
DGS – Direcção Geral de Saúde
DHM – Doenças Hereditárias do Metabolismo
DLS – Doenças Lisossomais de Sobrecarga
DM – Doenças Metabólicas
DR – Diário da República
Dç – Doença
EIM – Erros Inatos do Metabolismo
EMA – European Agency for the Medicinal Products
ESGLD – European Studying Group on Lysosomal Disorders
EU – União Europeia
FBR – Doença de Fabry
GAU – Doença de Gaucher
I & D- Investigação e Desenvolvimento
IV – Via Intravenosa
IGIF – Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde
IGMJM – Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães
MCTES – Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior
MO – Medicamento Orfão
MPS – Mucopolissacaridose
MS – Ministério da Saúde
NPC – Doença de Nieman Pick tipo C
POM – Doença de Pompe
PO – Per os, via oral
qd – 1X dia, do latim *quaque die*
qid – 4X dia, do latim *quater in die*
SGQS – Sistema de Gestão de Qualidade e Segurança
tid – 3X dia, do latim *ter in die*
UE – Unidade de Enzimologia

Sendo este o primeiro relatório oficial divulgado sobre diagnóstico, monitorização e tratamento das Doenças Lisossomais em Portugal, é um documento em que se pretende dar a conhecer de um modo conciso e transparente como o Ministério da Saúde promoveu, organizou e mantém um esforço contínuo para que a assistência e prestação de cuidados aos doentes afectados de doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS) em Portugal se traduza no acesso ao diagnóstico, seguimento e ao tratamento da sua doença em tempo útil, apesar de este último, infelizmente, não ser ainda curativo.

Actualmente são conhecidas mais de 45 Doenças Lisossomais de Sobrecarga. Em conjunto, as DLS poderão ocorrer em cerca de 1 em cada 4.000 recém-nascidos em Portugal (segundo Pinto R. et al, EJHG 2004,12,87-92) mas individualmente são doenças muito raras e com prevalências muito baixas na população.

Este facto, acrescido da complexidade e diversidade da sintomatologia clínica destes doentes, torna o seu diagnóstico difícil e muitas vezes envolvendo diversas especialidades clínicas e meios de diagnóstico sofisticados.

Porém um diagnóstico atempado é essencial para que não se estabeleçam lesões significativas e eventualmente irreversíveis, ou complicações que põem em risco a qualidade de vida do doente, ou até a sua própria sobrevivência.

Em 2006, encontra-se disponível em Portugal, como no resto da Europa, terapêutica farmacológica para as seguintes Doenças Lisossomais: doença de Gaucher, doença de Fabry, Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) ou síndrome de Hurler-Scheie, MPS tipo VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy, doença de Nieman- Pick C e doença de Pompe ou Glicogenose tipo II.

O crescente desenvolvimento técnico-científico e biotecnológico irá garantir certamente uma melhoria do diagnóstico e tratamentos inovadores destes doentes, sendo necessária a colaboração de todos os intervenientes da equipa: doentes, famílias, técnicos de saúde, indústria farmacêutica, associações, sociedades científicas, investigadores e autoridades de saúde - para atingirmos em conjunto o nosso objectivo comum: incentivar a excelência dos cuidados de saúde aos doentes afectados de DLS em Portugal em todas as suas vertentes: promoção, prevenção e prestação de cuidados.

HISTÓRICO E ENQUADRAMENTO LEGAL

A história da implementação e desenvolvimento do diagnóstico das Doenças Lisossomais de Sobrecarga em Portugal está associada desde o seu início ao Instituto de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães do Porto, fundado em 1980 e tendo como missão a prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças genéticas.

A Unidade de Enzimologia do IGM (UE) que iniciou a sua estruturação em 1982, foi pioneira na aposta de estar sempre ao lado da equipa de início da terapêutica das DLS em Portugal, mantendo o país a par da Europa e resto do mundo.

Em 1993 a doença de Gaucher foi o paradigma, modelo e motor de arranque das terapias das DLS em Portugal. Sob proposta do IGM, foi solicitado ao Ministério da Saúde (MS) o início deste tratamento e assim foi formada a primeira Comissão.

A cronologia dos eventos foi a seguinte:

✓ 1993 – Comissão Coordenadora do Tratamento da Doença de Gaucher

Despacho do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde, DR II, nº: 86 de 1993-04-13

Dependência directa do Secretário de Estado da Saúde

Constituição: Maria Clara Pereira de Sá Miranda (Chefe da Unidade de Enzimologia do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães), Ana Maria Figueiredo Tavares Fortuna (Assistente Hospitalar de Medicina Interna do CHVNGaia), Maria de Jesus Portas Feijóo (Chefe de Serviço de Genética Médica do Hospital Egas Moniz)

(VER ANEXO 1)

✓ 1995 – Levantamento e tratamento de doentes portadores de doença de Gaucher

Circular Normativa nº: 11/DSSP de 1995-07-05 da DGS

Recomendação do cumprimento do Despacho e comunicação dos doentes à Comissão

(VER ANEXO 2)

✓ **2003 – Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga**

Despacho do Gabinete do Ministro da Saúde nº: 4903/2003 de 13 de Março de 2003, DR II, 61 e Rectificação nº: 1004/2003, DR II, 115, 2003-05-19

Dependência directa do Director Geral da Saúde

Constituição: Maria Clara Pereira de Sá Miranda (Chefe da Unidade de Enzimologia do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães) que coordena, Ana Maria Figueiredo Tavares Fortuna (Assistente Graduada de Genética Médica do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães), Maria de Jesus Portas Feijóo (Chefe de Serviço de Genética Médica do Hospital Egas Moniz)
Cessação do mandato em 13 de Março de 2005.

(VER ANEXO 3)

✓ **2005 – Extinção da anterior Comissão e Atribuição ao Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães da Coordenação do diagnóstico e tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga.**

Despacho Conjunto do Ministro da Saúde e do Ministro da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior, Nº 656/2005, DR II Série, nº169 de 2 de Setembro de 2005

Dependência do MS e MCTES

Responsabilidade: Director do IGMJM

(VER ANEXO 4)

✓ **2006 – Doenças Lisossomais de Sobrecarga: Coordenação do Diagnóstico e do Tratamento**

Circular Normativa nº: 04/DSPS de 2006-02-08 da DGS

Competência de Instituição de referência nacional ao IGMJM para o diagnóstico e controle analíticos específicos do tratamento da DLS e as outras funções da extinta Comissão.

Recomendação sobre os procedimentos a seguir para o diagnóstico e tratamento destes doentes, nomeadamente em relação aos pedidos de tratamento e parâmetros que devem ser considerados na decisão.

Recomendações sobre o modelo de referenciamento dos casos suspeitos ou diagnosticados.

(VER ANEXO 5)

O LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA NACIONAL PARA DLS

Seguidamente faz-se uma apresentação sintética do laboratório de referência nacional para o estudo das DLS do IGMJM.

São bem patentes as vantagens de desenvolver esforços no sentido de, no campo das doenças raras, se concentrarem os recursos de diagnóstico e monitorização laboratorial, o que se traduz numa alta taxa de efectividade e progressão de conhecimento.

Como efeito de mais valia tem-se também um registo actualizado permanentemente de todos os doentes diagnosticados no país afectados destas patologias, bem como a certeza de ter aplicado em todos os mesmos critérios técnico científicos de diagnóstico.

A Unidade de Enzimologia (UE) do IGMJM tem desenvolvido desde 1982 uma actividade integrada de Assistência, Investigação e Formação, no âmbito das Doenças Lisossomais e Peroxissomais. Esta actividade integrada tem permitido assegurar um alto nível de qualidade dos serviços de saúde prestados, rentabilizar os recursos humanos e os recursos materiais, promover a formação graduada e pós-graduada e contribuir para o avanço do conhecimento científico no domínio da Biologia do Lisossoma e do Peroxissoma.

Qualidade

A UE é membro do grupo europeu de estudo das doenças lisossomais (European Studying Group on Lysosomal Disorders, ESGLD), tendo estabelecido colaboração com estes centros de referência internacionais.

A UE participa em programas europeus de controlo de qualidade qualitativo e quantitativo – ERNDIM (European Research Network of Disorders of Inherited Metabolism), nomeadamente no “Special Assays in Urine”, “Special Assays in Serum” e o “Diagnostic Proficiency Testing”.

Durante o ano de 2006 foi iniciado o processo de implementação do Sistema de Gestão da Qualidade e Segurança (SGQS) na EU, com vista à obtenção da certificação do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães.

Assistência

A UE efectua desde 1982 o diagnóstico bioquímico pré e pós-natal de Doenças Lisossomais de Sobrecarga (DLS) e Doenças Peroxissomais (DP) e a caracterização genotípica das DLS e DP mais frequentes.

No total, a UE efectua actualmente o diagnóstico de cerca de 40 patologias diferentes de acordo com critérios de diagnóstico específicos.

Para a maioria das DLS estudadas é utilizado um critério de diagnóstico bioquímico, baseado na identificação em células do doente da deficiente actividade da enzima ou enzimas implicadas na patologia, ou no estudo dos substratos acumulados quando excretados na urina. Em casos particulares de DLS ou na detecção de portadores de DLS, a UE efectua o estudo molecular do respectivo gene. O diagnóstico é sempre que possível confirmado em fibroblastos de pele cultivados o que permitiu estabelecer um repositório de linhas celulares dos casos afectados.

Na sua actividade de diagnóstico e monitorização de doentes submetidos a terapêuticas de substituição enzimática e de privação de substratos a UE colabora com serviços hospitalares distribuídos por todo o país (continente e ilhas), havendo alguns pedidos do estrangeiro.

Recursos Humanos

A actividade assistencial é assegurada por 7 Técnicos Superiores de Saúde (ramo de genética) e 6 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (ramo de análises clínicas e saúde pública). Dos 7 técnicos superiores 3 são doutorados e 2 possuem o grau de mestre.

Número total de casos de DLS diagnosticados

A prevalência das doenças lisossomais de sobrecarga diagnosticadas em Portugal pela Unidade de Enzimologia do Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães, foi reportada em 2003 no artigo publicado no *European Journal of Human Genetics* (Prevalence of Lysosomal Storage Diseases in Portugal, pelos autores R. Pinto R, C. Caseiro, M. Lemos, L. Lopes, A. Fontes, H. Ribeiro, E. Pinto, E. Silva, S. Rocha, A. Marcão, I. Ribeiro, L. Lacerda, G. Ribeiro, O. Amaral, e M.C. Sá Miranda.)

Na tabela abaixo apresenta-se o total de DLS passíveis actualmente de tratamento, diagnosticadas de 1982 até 2006 na EU do IGMJM, perfazendo cerca de 520 famílias.

Total de casos de DLS diagnosticados pela UE do IGMJM

Patologia	1982-2005	2006
Mucopolissacaridoses (MPS)		
MPS I, H/S, doença de Hurler/Scheie	22	-
MPS VI, doença de Maroteaux-Lamy	16	-
Glicogenoses		
Glicogenose tipo II, doença de Pompe	13	2
Esfingolipidoses		
Doença de Fabry	20	2
Doença de Gaucher	97	6
Doença de Niemann-Pick tipo A/B	12	-
Doença de Niemann-Pick tipo C	25	1

Actividade de ensino e de formação

- Estágios de Médicos do Internato de Genética Médica
- Estágios Profissionais de Técnicos Superiores de Saúde – ramo Genética
- Estágios de Formação Pós-Graduada
- Pós-graduações
- Mestrados
- Doutoramentos

Projectos de investigação em curso

Projecto: **FCT/POCI/SAU-MMO/55374/2004 “Ceroido-Lipofuscinose Neuronal: Estudo molecular, bioquímico e funcional”**

Financiamento: FCT FCT/POCI/SAU-MMO/55374/2004, € 94.837,00

Duração: Setembro 2005-2008 (36 meses)

Instituição proponente: Instituto Genética Médica (IGM)

Consultor Científico: Prof. Rose-Mary Boustany, MD, Duke University Medical Center, Durham, USA

Investigador Responsável: Doutora Maria Gil Roseira Ribeiro (IGM)

Projecto: **Rastreio molecular da Mucopolissacaridose tipo II em Portugal: caracterização do espectro mutacional e estabelecimento de correlações genótipo-fenótipo**

Financiamento: IGMJM

Duração: Setembro 2005-2008 (36 meses)

Instituição proponente: Instituto Genética Médica (IGMJM)

Consultor Científico: Prof. Maria João Prata, IPATIMUP, Porto

Investigador Responsável: Doutora Sandra Alves

Projecto: **Análise molecular das mucopolissacaridoses tipo IIIA e IIIB em Portugal: caracterização do espectro mutacional e correlação com o fenótipo clínico**

Financiamento: IGMJM

Duração: Setembro 2005-2008 (36 meses)

Instituição proponente: Instituto Genética Médica (IGMJM)

Consultor Científico: Prof. Maria João Prata, IPATIMUP, Porto

Investigador Responsável: Doutora Sandra Alves

Artigos Científicos publicados em 2006

1. *Gene expression profiling in vLINCL CLN6-deficient fibroblasts: insights into pathobiology.*

Carla AF Teixeira, Simon Lin; Mariana Mangas; Rui Quinta; Carlos Bessa; Célia Ferreira; Maria CS Miranda, Rose-Mary N Boustany, Maria G Ribeiro,
Biochim Biophys Acta, 2006 Jul; 1762 (7): 637-46

2. *Two novel CLN5 mutations in a Portuguese patient with vLINCL: insights into molecular mechanisms of CLN5 deficiency.*

Carlos Bessa; Carla A.F. Teixeira, Mariana Mangas; Aureliano Dias; Maria Clara Sá Miranda; António Guimarães; José Ferreira; Nuno Canas; Pedro Cabral; Maria Gil Ribeiro
Molecular Genetics and Metabolism, 2006 Nov; 89 (3): 245-53

3. *Molecular characterization of Portuguese patients with mucopolysaccharidosis type II shows evidence that the IDS gene is prone to splicing mutations.*

Alves S., Mangas M, Prata MJ, Ribeiro G, Lopes L, Ribeiro H, Pinto-Basto J, Lima MR, Lacerda L.
J Inherit Metab Dis. 2006 Dec;29(6):743-54.

Colaboração estabelecida com outras instituições

Dr. O. van Diggelen and Dr. W.J. Kleijer,
Department Clinical Genetics, Enzyme Laboratory, Erasmus MC,
University Medical Center, Rotterdam, Netherlands,

Dr. Marie T. Vanier, Inserm Research Director,
Laboratoire Fondation Gillet-Merieux,
Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France

Prof. Brian Winchester and Dr. Clare E. Beesley,
Biochemistry, Endocrinology & Metabolism Unit,
Institute of Child Health, University College London

Dr. M. Duran,
Department Clinical Chemistry, Lab. Genetic Metabolic Diseases,
Academic Medical Center, University of Amsterdam , The Netherlands

Prof. Rose-Mary Boustany,
Department of Pediatrics,
Duke University Medical Center, North Carolina, USA,

Dr. António Guimarães,
Departamento de Neuropatologia,
Hospital Geral St António, Porto

Doutora Maria João Prata e Doutora Carla Oliveira,
Departamento de Genética Humana
IPATIMUP, Porto.

ORGANIZAÇÃO E INÍCIO DE ACTIVIDADES

O despacho conjunto do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior deu por finda a Comissão Coordenadora do Tratamento das Doenças Lisossomais de Sobrecarga e atribuiu ao IGMJM a coordenação do diagnóstico e tratamento das doenças lisossomais de sobrecarga tendo em conta que:

- Terminara o prazo de vigência da anterior Comissão
- Ser adequado e oportuno reformular o âmbito e a logística da sua actuação, tendo como escopo uma melhor definição e organização da assistência aos doentes afectados de DLS
- No IGMJM coexistirem todas as vertentes da genética médica, funcionando como uma instituição nacional de referência para o diagnóstico e a intervenção nos erros inatos do metabolismo
- O IGMJM reunir as condições para confirmar o diagnóstico das doenças lisossomais de sobrecarga sempre que surja um novo caso ou seja proposto um tratamento, e tendo como objectivos entre outros:
 - Estabelecer os parâmetros que, segundo critérios rigorosos, permitam esperar vantagens com a administração do tratamento através da criação de um protocolo adequado,
 - Acompanhar e controlar o tratamento, estabelecendo, casuisticamente, a dose mínima eficaz
 - Estabelecer um registo nacional de doentes com estas patologias, com o grau e o tipo de lesões neles verificados
 - Orientar a realização de estudos epidemiológicos de âmbito nacional de forma a melhorar o conhecimento destas doenças em Portugal.

✓ Criação e Constituição do C N C D T D L

Perante a atribuição de funções institucionais entendeu a Direcção do IGMJM constituir o **Centro Nacional Coordenador do Diagnóstico e Tratamento das Doenças Lisossomais (CNCDTD L)** com um núcleo de gestão institucional interno, tendo a Dra. Margarida Reis Lima como representante da Direcção, a Dra. Ana Maria Fortuna como Coordenadora Clínica Executiva e a Doutora Lúcia Lacerda como a Coordenadora Laboratorial.

A documentação oficial das anteriores Comissões nunca foi entregue pela coordenadora cessante, apesar das várias solicitações, pelo que foi necessário reconstituir a base de dados de informação dos doentes através dos históricos dos dados laboratoriais da UE do IGMJM e das cópias dos dados clínicos gentilmente cedidos por alguns médicos responsáveis pelos tratamentos.

Este núcleo interno de coordenadores e a Direcção do IGM entenderam que o melhor modelo de funcionamento operacional era formar um grupo de trabalho alargado e permanente de peritos, constituído por Médicos Especialistas dos principais serviços hospitalares de diagnóstico de Doenças Metabólicas do país, bem como convidar Consultores Científicos permanentes para assessoria científica.

O grupo de coordenadores, os médicos do grupo de trabalho alargado e permanente e os consultores científicos do CNCDTDL é actualmente constituído pelos seguintes elementos:

Constituição do CNCDTDL em 2005 e 2006

Núcleo Coordenador Interno do IGMJM

Dra. Margarida Reis Lima	Pediatra, Geneticista	Unidade de Consulta, IGMJM
Dra. Ana Maria Fortuna	Internista, Geneticista	Unidade de Consulta, IGMJM
Doutora Lúcia Lacerda	Bioquímica	Unidade de Enzimologia, IGMJM

Grupo de Trabalho Permanente

Dra. Ana Gaspar	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H. Sta Maria Lisboa
Dr. Carlos Soares	Nefrologista	Serviço Nefrologia, H.S. Teotónio Viseu
Dr. Costa Santos	Hematologista	Serviço Hematologia, H.Sta Maria Lisboa
Dra. Elisa Leão Teles	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H. São João Porto
Dra. Esmeralda Martins	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H. Maria Pia Porto
Doutora Leticia Ribeiro	Hematologista	Serviço Hematologia, H.Covões C.H. Coimbra
Dra. Paula Garcia	Pediatra	Cons.dç Metabólicas,H.Pediátrico C.H. Coimbra
Dra. Sílvia Sequeira	Pediatra	Consulta dç Metabólicas, H.D.Estefânia Lisboa

Consultores Científicos

Dra. Clara Barbot	Neuropediatria	Serviço de Neuropediatria, H.Maria Pia Porto
Doutora Helena Jardim	Pediatra/ Nefrologista	Serviço de Pediatria, H. São João Porto
Dr. João Paulo Oliveira	Nefrologista, Geneticista	Serviço de Nefrologia, H. São João Porto
Dra. Margarida Medina	Pediatra	Serviço de Pediatria, H.Geral Sto António

Secretariado

Maria Helena Alves	Secretária de Direcção	IGMJM
Sara Duarte	Secretária do CNCDTDLD	IGMJM

✓ **Interlocutores Oficiais**

IGIF - Dra. Fátima Barroso, Dra. Celeste Mendes

INFARMED - Dra. Isaura Sofia Pinto Vieira

DGS - Dra. Ana Maria Santos Silva

✓ **Objectivos principais do CNCDTDLD**

- Melhorar em todas as vertentes dos standards de diagnóstico, seguimento e tratamento dos doentes com DLS
- Melhorar da continuidade e monitorização da prestação de cuidados de saúde aos doentes com DLS
- Assegurar o início atempado e continuidade de tratamento dos doentes com DLS e sua segurança
- Coordenação da responsabilidade de tratamento dos doentes com DLS
- Reforço dos meios de comunicação entre o grupo de trabalho e médicos, bem como do retorno de informação clínica e evolução dos doentes
- Estabelecimento de critérios de consenso para indicação, personalização, manutenção e interrupção da terapêutica das DLS
- Constituir uma base de dados dos doentes e dados do tratamento, para gestão e futuramente elaboração de um registo organizado
- Calcular os custos financeiros específicos por doente da terapêutica farmacológica das DLS
- Contribuir com dados para a análise custo/benefício destas terapêuticas
- Acompanhar e colaborar nas acções das Sociedades Científicas relacionadas com as DLS e as DM em geral
- Apoiar o desenvolvimento científico e a investigação nesta área
- Contribuir para aumentar a capacitação/habilitação e o conhecimento dos profissionais de Saúde e do público sobre as DLS

- Colaboração equidistante com todos os actores mais directos na intervenção neste processo: associações de doentes, profissionais de saúde, indústria farmacêutica, sociedades científicas, investigadores e autoridades de saúde.

✓ **Principais actividades realizadas**

- Organização de um secretariado específico
- Recuperação da documentação relativa aos doentes e constituição de uma base de dados de gestão
- Consolidação da constituição do grupo de trabalho
- Formulação de convite a consultores científicos
- Estabelecimento de contactos com instituições ou organismos relevantes (INFARMED, IGIF, DGS,...)
- Estabelecimento de contactos com as associações de doentes (APL, Raríssimas, Eurordis,)
- Estabelecimento de contactos com a indústria farmacêutica (Genzyme, Actelion, Biomarin, Shire, Protalix...)
- Estabelecer a regulação interna de funcionamento do CNCDTDL
- Analisar e emitir pareceres sobre os pedidos de tratamento
- Filiação no grupo europeu de estudo das doenças lisossomais (ESGLD, European Study Group on Lysosomal Diseases)
- Organização logística interna e externa e de documentos de suporte
- Planificação do circuito dos pedidos e pareceres (Fluxograma)
- Compilação de documentação científica e informação de entidades europeias

✓ **Elaboração de documentos de suporte logístico**

Foram organizados templates informáticos para suporte logístico, nomeadamente:

1. Carta tipo do CNCDTDL
2. Formulário de pedido de inicio de tratamento
3. Formulário de autorização de continuação de tratamento em doente transferido
4. Instruções de colheita de produtos para diagnóstico e monitorização terapêutica de diversas patologias
5. Protocolos clínicos e analíticos para avaliação da indicação/evolução terapêutica do Tratamento das DLS

✓ Fluxograma funcional para "Pedido de Parecer ao CNCDTDL para tratamento de DLS"

Fluxograma	Responsáveis	Documentação	Informação adicional
<p>1) Pedido de parecer ao CNCDTDL</p>	1) Médico assistente	1) Impressos modelo tipo: "Formulário de pedido de tratamento de doença lisossomal" "Formulário de autorização de continuação de tratamento em doente transferido de outra instituição"	1) Relatório clínico, cópia de relatório de diagnóstico bioquímico (e molecular, se aplicável), dose proposta, peso do doente, apreciação da direcção de serviço e apreciação da direcção clínica da entidade hospitalar.
<p>2) Parecer favorável?</p>	2) CNCDTDL	2) Acta da reunião do CNCDTDL.	2) É feita apreciação do caso em reunião do CNCDTDL.
<p>3) Encerramento do processo</p>	3) CNCDTDL	3) Parecer negativo escrito, ao médico requerente	3) Poderá ser requerida uma consulta a consultor científico e/ou a perito internacional, para consubstanciação do parecer.
<p>4) Envio de parecer ao médico e à direcção clínica do hospital</p>	4) CNCDTDL	4) Parecer positivo escrito ao médico requerente, à direcção clínica do hospital e ao C.A.	4) A farmácia hospitalar pode iniciar o processo de aquisição do fármaco. São fornecidas instruções de colheita, de complemento do diagnóstico, avaliação pré-terapêutica e de <i>follow-up</i> analítico.
<p>5) Colheitas pré-terapêutica?</p>	5) Médico assistente	5) Resultados analíticos de parâmetros a monitorizar	5) Tratando-se de caso com diagnóstico completo e recente não são efectuadas colheitas pré-tratamento.
<p>6) Efectuar colheitas T0</p>	6) Médico assistente	6) Resultados analíticos de parâmetros a monitorizar	6) De acordo com as instruções fornecidas é completado o estudo ou efectuada a avaliação analítica pré-terapêutica.
<p>7) Comunicação ao CNCDTDL da data de início efectivo</p>	7) Médico assistente	7) Ofício ao CNCDTDL	7) Informação ao CNCDTDL da data exacta da primeira administração terapêutica
<p>8) CNCDTDL comunica ao IGIF a data para início de atribuição de verba ao hospital</p>	8) CNCDTDL	8) Ofício ao IGIF	8) O ofício contem o cálculo de custo do tratamento do doente a cabimentar ao hospital em duodécimos.

✓ **DLS com terapêutica disponível em 2006**

Todos os fármacos a seguir citados foram aprovados em Portugal pelo INFARMED como fármacos de uso hospitalar exclusivo.

DLS – Terapia Farmacológica Disponível

Patologia	Empresa farmacêutica	Terapia de:		Dose * Recomendada	Via e Frequência Administração
		Substituição enzimática:	Privação de substrato:		
Dç de Gaucher	Genzyme	Imiglucerase, Cerezyme®		30- 60U/ Kg	IV, 15 -15 d
	Actelion		Miglustat, Zavesca®	100mg	PO, tid
Dç de Fabry	Shire	Agalsidase alfa, Replagal®		0,2mg/ Kg	IV, 15 - 15 d
	Genzyme	Agalsidase beta, Fabrazyme®		1mg/ Kg	IV, 15 - 15 d
MPS tipo I (dç de Hurler/Sheie)	Genzyme	Laronidase, Aldurazyme®		100U/ Kg	IV, 8 - 8 d
MPS tipo II (dç de Hunter)	Shire	Idursulfase, Elaprase® **		0,5 mg/ Kg	IV, 8 – 8 d
MPS tipo VI (dç de Maroteaux-Lamy)	Biomarin	Galsulfase, Naglazyme®		1 mg/ Kg	IV, 8 – 8 d
Dç de Niemann-Pick tipo C	Actelion		Miglustat, Zavesca®	200 mg	PO, tid
Glicogenose tipo II (dç de Pompe)	Genzyme	Alglucosidase-alfa, Myozyme®		20Mg/ Kg	IV, 15 -15 d

* Dependente da indicação clínica

** Em 2006, uso compassivo

✓ **Aprovação pela EMEA e início do tratamento em Portugal**

A tabela seguinte apresenta as datas de designação de medicamento órfão (MO) e de autorização de introdução no mercado (AIM) pela EMEA, para cada fármaco/patologia, assim como as datas de início do tratamento em Portugal dos doentes com DLS com abordagem terapêutica por fármacos.

Podemos constatar que Portugal acompanhou sempre a EU neste campo e os doentes portugueses tiveram sempre acesso atempado às terapias, desde que aprovadas oficialmente quanto à sua eficácia e segurança.

Datas de aprovação pela EMEA e início do tratamento em Portugal

Patologia	Nomenclatura	MO / AIM	1º tratamento em Portugal
Dç de Gaucher	Alglucerase, Ceredase®	1994	Out. 1993
	Imiglucerase, Cerezyme®	--- / Nov. 1997	Fev. 1997
	Miglustat, Zavesca®	Out. 2000 / Nov. 2002	Jan. 2005
Dç de Fabry	Agalsidase alfa, Replagal®	Ago. 2000 / Ago. 2001	Mai 2007
	Agalsidase beta, Fabrazyme®	Ago. 2000 / Ago. 2001	Jan. 2002
MPS tipo I (dç de Hurler/Sheie)	Laronidase, Aldurazyme®	Fev. 2001 / Jun. 2003	Set. 2003
MPS tipo II (dç de Hunter)	Idursulfase, Elaprase®	Nov. 2001 / Jan. 2007	Mai 2007
MPS tipo VI (dç de Maroteaux-Lamy)	Galsulfase, Naglazyme®	Fev. 2001 / Jan. 2006	Mai. 2006
Dç de Niemann-Pick tipo C	Miglustat, Zavesca®	Fev. 2006 / Nov. 2002	Abr. 2006
Glicogenose tipo II (dç de Pompe)	Alglucosidase-alfa, Myozyme®	--- /Mar. 2006	Mai. 2006

✓ Reuniões Oficiais do CNCDTDL em 2005 e 2006

Desde a constituição do CNCDTDL em 2005 efectuaram-se 8 reuniões do grupo de trabalho técnico permanente, com as datas de ocorrência abaixo apresentadas e cujas actas foram devidamente elaboradas e assinadas por todos os elementos presentes e arquivadas. As agendas das reuniões encontram-se igualmente arquivadas. O local das reuniões de trabalho foi sempre o IGMJM e a sua duração média habitual foi entre as 11,30h e as 17,00h /18,00h com intervalo de cerca de 45mm para refeição.

Reuniões Oficiais do Grupo de trabalho permanente do CNCDTDL em 2005 e 2006

Reunião	Data	NºCasos Discutidos
Nº 1/05	04/11/2005	4
Nº 2/05	12/12/2005	8
Nº 1/06	10/03/2006	6
Nº 2/06	12/05/2006	14
Nº 3/06	23/06/2006	12
Nº 4/06	04/09/2006	6
Nº 5/06	30/10/2006	9
Nº 6/06	28/11/2006	6

✓ Pareceres solicitados em 2005 e 2006

Foram solicitados pelo CNCDTDL dois pareceres aos Consultores Científicos Nacionais e um a um Perito Internacional.

✓ Pareceres Emitidos em 2005 e 2006

O número total de pedidos sobre indicação para início de tratamento, mudança de abordagem terapêutica e ajustes de posologia, com pareceres emitidos pelo CNCDTDL de Outubro de 2005 a Dezembro de 2006 é apresentado nos quadros seguintes:

CNCDTDLD – Pareceres Emitidos em 2005 (Out- Dez)

	Patologia						Total de Pedidos	
	GAU	FBR	MPS I	MPS II	MPS VI	POMP	NPC	
Pareceres Favoráveis								
Início de Tratamento	5	4	-	-	-	-	-	9
Ajuste de Dose	-	-	-	-	-	-	-	0
Alteração da Abordagem	4	-	-	-	-	-	-	4
Interrupção Tratamento	-	-	-	-	-	-	-	0
Pareceres Desfavoráveis								
Início de Tratamento	-	-	-	-	-	-	-	0
Total de Pareceres	9	4	-	-	-	-	-	13

CNCDTDLD – Pareceres Emitidos em 2006

	Patologia						Total de Pedidos	
	GAU	FBR	MPS I	MPS II	MPS VI	POMP	NPC	
Pareceres Favoráveis								
Início de Tratamento	7	1	1	-	11	6	3	29
Ajuste de Dose	3	-	3	-	-	-	-	6
Alteração da Abordagem	-	-	-	-	-	-	-	0
Interrupção Tratamento	2	1	-	-	-	1	1	5
Pareceres Desfavoráveis								
Início de Tratamento	-	-	-	-	-	-	2	2
Total de Pareceres	12	2	4	-	11	7	6	42

O tempo de resposta oficial a cada pedido foi em média inferior a 5 semanas, dependendo do teor do pedido, datas das reuniões, decisões e envio correcto e completo dos elementos clínicos e laboratoriais necessários à decisão.

✓ **Cohorte de doentes em tratamento**

No quadro seguinte, apresenta-se o conjunto de tabelas de síntese, organizadas por patologia, que detalham o número de doentes em tratamento por hospital, serviço e médico responsável.

Cohorte de doentes em tratamento

Patologia	2006
Doença de Gaucher	69
Doença de Fabry	16
Mucopolissacaridose tipo I (doença de Hurler/Sheie)	10
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	-
Mucopolissacaridose tipo VI (doença de Maroteaux-Lamy)	9
Niemann-Pick tipo C	2
Glicogenose tipo II (doença de Pompe)	6
TOTAL	112

Cohorte de doentes em tratamento – 2006

Patologia	Nº de Doentes	Tipo de Tratamento	Nº de Doentes
	69	Imiglucerase, Cerezyme®	66
		Miglustat, Zavesca®	3
Dç de Fabry	16	Agalsidase alfa, Replagal®	-
		Agalsidase beta, Fabrazyme®	16
MPS tipo I (dç de Hurler/Sheie)	10	Laronidase, Aldurazyme®	10
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	-	Idursulfase, Elaprase®	-
MPS tipo VI (dç de Maroteaux-Lamy)	9	Galsulfase, Naglazyme®	9
Dç de Niemann-Pick tipo C	2	Miglustat, Zavesca®	2
Glicogenose tipo II (dç de Pompe)	6	Alglucosidase-alfa, Myozyme®	6

Cohorte de doentes em tratamento por Instituição e Médico - 2006

Patologia	Hospital	Serviço	Médico	NºDoente
Doença de Gaucher				
	H. Covões C.H.Coimbra	Hematologia	Dra. Letícia Ribeiro	5
	H. Pediátrico Coimbra	Metabólicas	Dra. Luísa Diogo	2
	H. S. João Porto	Hematologia	Dra. Fátima Ferreira	4
	H. S. João Porto	Metabólicas	Dra. Elisa Leão Teles	3
	H. S. João Porto	Hematologia	Dra. Alice Costa	1
	H. Universidade Coimbra	Hematologia	Dra. Ana Isabel Espadana	1
	H. Universidade Coimbra	Hematologia	Dr. Rui Afonso	1
	H. Francisco Zagalo Ovar	Medicina	Dra. Manuela Malho	1
	H. Sta Maria Lisboa	Hematologia	Dr. Costa Santos	11
	H. Sta Maria Lisboa	Hematologia	Dra Maria João Costa	1
	H. Sta Maria Lisboa	Pediatria	Dra. Ana Gaspar	2
	H. Sta Maria Lisboa	Medicina III A	Dr. Alves do Carmo	1
	H. Sta Maria Lisboa	Hematologia	Dr. Mota Fajardo	1
	H. Bragança	Hematologia	Dra. Ana Carvalho	1
	C. Hospitalar de Gaia	Medicina Interna	Dr. João Valente	1
	H. Maria Pia Porto	Pediatria	Dra. Ermelinda Silva	1
	H. Barlavento Algarvio	Medicina Interna	Dr. Carlos Santos	4
	C. H. Alto Minho	Medicina Interna	Dra. Roswitha Bauerle	1

H. S. José Lisboa	Medicina II	Dr. João Sá	1
H. S. Marcos Braga	Medicina II	Dra. M. Sameiro Ferreira	2
H. S. Marcos Braga	Medicina II	Dr. Narciso Oliveira	1
H. Egas Moniz	Gastroenterologia	Dr. Leopoldo Matos	1
H. Sra. da Oliveira	Medicina Interna	Dr. Pedro Cunha	1
H. Curry Cabral	Ortopedia	Dr. Nuno Diogo	1
H. D. Estefânia	Pediatria II	Dra. Sílvia Sequeira	2
H. Geral Sto António	Gastroenterologia	Prof. Dr. Jorge Areias	1
H. Geral Sto António	Medicina C	Dra. Rosa M. Ribeiro	1
H. Geral Sto António	Hematologia	Dra. Cristina Gonçalves	4
H. Geral Sto António	Hematologia	Dr. João Chaves	1
H. Geral Sto António	Nefrologia	Dra Idalina Beirão	1
H. Distrital Faro	Dç Metabólicas	Dr. Mário Lázaro	1
H. S. Teotónio Viseu	Hematologia	Dra. Helena Matos Silva	2
H. Distrital Santarém	Medicina I	Dr. Sebastião Barba	1
H. Distrital Santarém	Medicina III	Dr. João Matos Costa	1
C. Hospitalar Funchal	Pediatria	Dr. Rui Vasconcelos	1
C. Hospitalar Funchal	Medicina II	Dra. Ana Clara Coelho	1
H. Sto Espírito – Angra Heroísmo	Medicina	Dr. Alberto Rosa	1
H. Divino Espírito Sto Ponta Delgada	Hematologia	Dra. Ana Luísa Araújo	1

C. H. Caldas da Rainha	Gastroenterologia	Dr. António Curado	1
Total			69

Doença de Fabry

H. S. João Porto	C. Genética	Dr. João Paulo Oliveira	9
H. Sta Maria Lisboa	Medicina I D	Dr. Luis Brito Avô	2
H. Curry Cabral	Nefrologia	Dra. Ana Vila Lobo	1
C.Hospitalar Lisboa Ocidental	Nefrologia	Dr. Jorge Dickson	1
H. Geral Sto António	Nefrologia	Dra Idalina Beirão	2*
H. S. Teotónio Viseu	Nefrologia	Dr. Carlos Soares	1
Total			16

*um doente suspendeu tratamento em Maio de 2006

Mucopolissacaridose I (Hurler- Scheie)

C. Hospitalar Funchal	Pediatria	Dra. Helena Cabral	1
H. Sto Espírito Angra do Heroísmo	Pediatria	Dr. Fernando Fagundes	1
H. Pediátrico Coimbra	Metabólicas	Dra. Paula Garcia	5
H. Maria Pia Porto	Pediatria	Dra. Esmeralda Martins	3
Total			10

Mucopolissacaridose VI (Maroteaux –Lamy)

H. S. João Porto	Pediatria	Dra. Elisa Leão Teles	4
H. S. João Porto	Medicina	Dra. Teresa Cardoso	1
H. Sta Maria Lisboa	Pediatria	Dra. Filomena Eusébio	1
H. Portalegre	Medicina	Dr. Fernando Pádua	1
H. Maria Pia Porto	Pediatria	Dra. Esmeralda Martins	1
C. H. Vila Nova de Gaia	Pediatria	Dr. Jorge Sales Marques	1
Total			9

Glicogenose tipo II (Doença de Pompe)

H. Pediátrico Coimbra	Metabólicas	Dra. Paula Garcia	4
H. S. João Porto	Pediatria	Dra. Elisa leão Teles	1
C. H. Funchal	Medicina	Dr. Edward Maul	1
Total			6

Doença de Nieman Pick tipo C

H. Sta Maria Lisboa	Metabólicas	Dra. Filomena Eusébio	1
H. Geral Sto António	Pediatria	Dra. Teresa Temudo	1
Total			2

CUSTOS E PREVISÃO DE ENCARGOS FINANCEIROS

✓ Análise de custos

Nas tabelas seguintes, encontra-se um resumo dos custos mensais, considerando o número total de doentes presentemente em tratamento em Portugal, bem como um cálculo dos custos anuais para cada patologia.

O custo relativo a despesas de funcionamento do grupo de trabalho (deslocações, refeições de trabalho, etc) foi de 1399,55 €, e inclui unicamente os valores de deslocação ao Porto e serviço de cafetaria no dia das reuniões.

DLS – Custos por Fármaco - 2006

Patologia	Empresa farmacêutica	Terapia de:		Forma Apresentação	Custo S/ IVA
		Substituição enzimática:	Privação de substrato:		
Dç de Gaucher	Genzyme	Imiglucerase, Cerezyme®		Frasco 400U	2.094,95 €
	Actelion		Miglustat, Zavesca®	Embalagem 84 cap. 100mg	6.282,16 €
Dç de Fabry	Shire	Agalsidase alfa, Replagal®		Ampola 3.5 mg	1.805,67 €
	Genzyme	Agalsidase beta, Fabrazyme®		Frasco 35 mg	3.719 €
MPS tipo I (dç de Hurler/Sheie)	Genzyme	Laronidase, Aldurazyme®		Frasco 500U	600 €
MPS tipo II (dç de Hunter)	Shire	Idursulfase, Elaprase®		-	-
MPS tipo VI (dç de Maroteaux-Lamy)	Biomarin	Galsulfase, Naglazyme®		Ampola 5 mg	1.490 €
Dç de Niemann-Pick tipo C	Actelion		Miglustat, Zavesca®	Embalagem 84 cap. 100mg	6.282,16 €
Glicogenose tipo II (dç de Pompe)	Genzyme	Alglucosidase-alfa, Myozyme®		Frasco 50mg	525 €

Custos Mensais do tratamento de DLS em Portugal - 2006

Patologia	Total de doentes em tratamento	Custo Total Mensal (€)	Custo Médio Mensal/Doente (€)
Doença de Gaucher	69	2.160.935,55	31.317,91
Doença de Fabry	16	233.677,17	14.604,82
Mucopolissacaridose tipo I (doença de Hurler/Sheie)	10	145.600,00	14.560,00
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	-	-	-
Mucopolissacaridose tipo VI (doença de Maroteaux-Lamy)	9	406.770,00	45.196,67
Niemann-Pick tipo C	2	18.846,48	9.423,24
Glicogenose tipo II (doença de Pompe) *	6	61.425,00	10.237,50
TOTAL	112	3.027.254,20	27.029,01

*uso compassivo

Custos Anuais do tratamento de DLS em Portugal - 2006

Patologia	Total de doentes em tratamento	Custo Total Anual (€)	Custo Médio Anual/Doente (€)
Doença de Gaucher	69	25.931.226,60	375.814,86
Doença de Fabry	16	2.804.126,04	175.257,87
Mucopolissacaridose tipo I (doença de Hurler/Sheie)	10	1.747.200,00	174.720,00
Mucopolissacaridose tipo II (doença de Hunter)	-	-	-
Mucopolissacaridose tipo VI (doença de Maroteaux-Lamy)	9	4.881.240,00	542.360,00
Niemann-Pick tipo C	2	226.157,76	113.078,98
Glicogenose tipo II (doença de Pompe) *	6	737.100,00	122.850,00
TOTAL	112	36.327.050,40	324.348,66

*uso compassivo

PARTICIPAÇÃO EM REUNIÕES

XLII Conferencias de Genética
Porto, 10 e 11 de Fevereiro

Future Directions in Gaucher Disease – Charting new territories
Lisboa, 17-18 Fevereiro

Management of patients with lysosomal storage disorders: Progressing beyond current paradigms
Budapest, 25-26 de Março

International Symposium – Steps Forward in Pompe Disease
Berlim, 5-6 de Abril

Third Symposium on Lysosomal Storage Disorders
Berlim, 6-8 de Abril

VII Jornadas Internacionais de Diagnostico Pré-Natal
Coimbra, 19-20 de Maio

1as Jornadas de Doenças Raras: Doenças Raras de A a Z.
Lisboa, 23 e 24 de Maio

VI Simposium do Núcleo de Estudantes de Ciências Farmacêuticas do ISCSEM., “Doenças Raras e Medicamentos Orfãos”.
Lisboa, 01 de Junho

7th European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) Workshop
Cambridge, 18-22 de Julho

10th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM)
Tóquio, 12-16 de Setembro

7th European Round Table on Fabry Disease
Barcelona, 27-28 de Outubro

10ª Reunião da Sociedade Portuguesa de Genética Humana
Coimbra, 9 – 11 de Novembro

4º Simposium Internacional da Sociedade Portuguesa Doenças Metabólicas
Funchal, 24-25 Novembro

Assays in Diagnosing Pompe Disease: Workshop
Londres, 13-14 de Dezembro

Esta nota pretende tentar coligir de forma simples e despretensiosa alguns dos problemas, perguntas, hesitações, sensações, dilemas e pensamentos expressos ao longo deste primeiro ano no seio do grupo de trabalho.

A par de um esforço de organização muito exigente e á pressão dos pedidos de resposta, o grupo do CNCDTDL teve que ir encontrando o caminho das “melhores” decisões, por vezes desbravando o campo um pouco do foro do pioneirismo, tentando manter-se consciente de todos os factores implicados.

A evolução e constantes melhorias a nível internacional a favor dos medicamentos órfãos e doenças raras (nas quais se incluem as DLS), têm tido resultados extremamente positivos a favor do aumento do conhecimento sobre essas doenças, sobre a identificação dos centros diferenciados de cuidados, das redes de referência e também do incitamento ao desenvolvimento de terapêuticas inovadoras.

As DLS beneficiaram particularmente do desenvolvimento biotecnológico, legislação sobre medicamentos órfãos e do surgimento de terapias inovadoras, mas acarretam também problemas, alguns dos quais foram constatados pelo nosso grupo ao iniciar o seu trabalho, nomeadamente: assimetrias na acessibilidade ao tratamento, diagnóstico por vezes tardio, dispersão dos médicos que tratam e das instituições o que não ajuda a criar experiência, burocracia excessiva, falta de centros de referência, falta de sinergias entre os vários actores, disparidades entre o número de doentes diagnosticados e tratados, défices de formação dos técnicos de saúde, falta de informação, falta de registos organizados, etc...

Por outro lado, como os doentes afectados de DLS são poucos, esta faixa de mercado é muitas vezes partilhada por várias empresas adoptando estratégias de concorrência agressivas, tentando compensar os investimentos em I&D dos medicamentos órfãos.

É portanto realista e pertinente da parte do grupo do CNCDTDL estar atento ao jogo das possíveis influências sobre a escolha da prescrição médica destes medicamentos, tendo em conta os enormes encargos que representam para o nosso sistema de saúde e velar por um posicionamento ético-deontológico transparente e independente. É necessário manter uma vigilância crítica permanente das possíveis pressões subtis que possam estar na génese das escolhas farmacológicas nesta área, evitando conflitos de interesses e eventuais perturbações nas tomadas de decisão, e assegurando o contexto de liberdade de prescrição médica.

Mais uma vez se reafirma o carácter essencial do envolvimento com os principais actores nesta área.

Na prossecução do âmbito da nossa missão no CNCDTDL posicionamo-nos como profissionais cujas decisões se cingem ao enquadramento técnico-científico que nos diz respeito, sem pretensão de exercício de funções reguladoras que não nos competem, mas estando conscientes da necessidade de um papel pró-activo neste campo, bem como de que este tipo de modelo de trabalho adoptado se adequa melhor à nossa realidade do que o anteriormente utilizado.

Propomo-nos tentar fazer uma avaliação da situação ao fim de 3 anos, para reflectir sobre o trabalho desenvolvido, cientes das mudanças introduzidas e de necessidade de continuar a adaptação.

Por fim, queremos expressar o nosso sincero agradecimento às equipas de profissionais de saúde que tratam estes doentes, pois sabemos que muito mais importante que prescrever ou administrar os medicamentos é o apoio individual que se lhes dá e às suas famílias, o que muitas vezes só é exequível graças ao compromisso pessoal destes profissionais, implicando muito trabalho e esforço que se prolonga frequentemente pelo final dos dias de trabalho além dos horários e pelos fins-de-semana...

Ao seu empenhamento pessoal e profissional se deve o sucesso deste desafio das terapias inovadoras.