

## O QUE É ATAXIA DE FRIEDREICH?

A Ataxia de Friedreich é uma doença hereditária rara, neurodegenerativa, debilitante e paralisante, irreversível, também associada a cardiomiopatias, diabetes, disartria (dificuldade de articulação de sons), surdez e cegueira e que afeta pessoas com carga genética europeia. A população de portadores de AF, assim como das demais ataxias, é praticamente invisível em termos de formulação de políticas públicas.

## QUADRO ATUAL NO BRASIL

O Brasil tem hoje a segunda maior população de portadores de Ataxia de Friedreich do mundo - 216 indivíduos cadastrados na FARA (Friedreich's Ataxia Research Alliance), entidade americana que financia pesquisas sobre a doença e 205 na Associação Brasileira de Ataxias Hereditárias e Adquiridas-Abahé. O primeiro lugar dessa estatística triste ficou para os Estados Unidos, com 1.430 portadores (<https://www.curefa.org/registry/#patientInfo>). O conceito de doença rara utilizado pelo Ministério da Saúde é o mesmo recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), ou seja, de doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos (1,3 para cada duas mil pessoas). Numa estimativa mais otimista, de 1 portador para cada 100 mil indivíduos, o Brasil deve ter pelo menos 2044 portadores de Ataxia de Friedreich, observada a previsão do IBGE, de uma população de 204 milhões em 2015.

## Informação Geográfica de Cadastrados na FARA

<u>Países</u>	<u>Pacientes</u>
EUA	1458
Brasil	216
Canadá	107
Reino Unido	80
Austrália	68
Espanha	66
Índia	58
Itália	42
Irlanda	40
Suécia	27
França	24
México	19
Grécia	18
África do Sul	18
Argentina	16
Colômbia	14
Nova Zelândia	12
Paquistão	12

Apesar de ter a segunda maior população de portadores do mundo, o Brasil não está preparado para enfrentar a situação. Há um cadastro incipiente de portadores criado graças à boa vontade de voluntários e centros isolados que acompanham os doentes e fazem pesquisas de diagnóstico mas não interagem nem trocam informações.

A Rede Sarah, por exemplo, é responsável pelo diagnóstico de 70% dos portadores de AF registrados no grupo brasileiro mas, até agora, não se manifestou em relação a nossa proposta de abrir seu banco de dados para a criação de um cadastro nacional de portadores de Ataxia de Friedreich. Também não se sabe se existem ou não pesquisas sobre a doença na instituição que também abriga o Instituto Internacional de Neurociências.

Não sabemos se a Ataxia de Friedreich em particular, e as ataxias, em geral, ficaram de fora dos Protocolos de Procedimentos de Doenças Raras elaborado este ano pelo Ministério da Saúde. O que sabemos, com certeza, é que as duas chamadas públicas CNPq/Decit voltadas para o desenvolvimento de pesquisas em doenças raras não incluem a Ataxia de Friedreich. Curiosamente, a primeira nota técnica, no. 27/1974, traz chamadas públicas para ataxias espinocerebelares, que não abrangem AF.

A propósito, vale mostrar aqui um dado importante sobre ataxias no Brasil. O cadastro de ataxicos da Abahe é o único registro de que se tem conhecimento sobre a existência de portadores de ataxias no Brasil. Feito em caráter voluntário, a partir de declarações dos associados, o quadro é o seguinte:

SCA3/Doença de Machado Joseph -371

Ataxia de Friedreich 216

SCA7 25

SCA1/Ataxia de Marie 21

SCA2 18

Ataxia Episódica 10

Síndrome de Louis Barr/Ataxia Telangiectasia - 8

SCA6 7

SCA10 7

Deficiência Vit E 4

SCA5 2

SCA8 2

SCA11 2

SCA12 2

Sem confirmação 197

Outras 80

Total 955

Apesar da existência de novos medicamentos em fase final de ensaios clínicos e já em uso por pacientes dos Estados Unidos e Europa, os entraves no Brasil são os mesmos para a maioria das doenças novas e/ou raras. A inexistência de uma clara definição de competências, junto ao excesso de agências governamentais envolvidas na autorização de projetos de pesquisa, desencoraja os grandes laboratórios de pesquisa farmacêutica e dificulta o acesso dos portadores aos medicamentos já disponíveis no exterior e às próprias pesquisas sobre a doença.

## **QUADRO ATUAL NO MUNDO**

Os Estados Unidos estão à frente nos esforços para encontrar tratamento e cura, assim como os países europeus também se encontram fortemente engajados na mesma luta. Esse avanço dos Estados Unidos deve-se principalmente à atuação da Friedreich's Ataxia Research Alliance, uma

associação de familiares, médicos e pesquisadores que levanta fundos junto à comunidade, à iniciativa privada e ao governo e financia diretamente pesquisas de medicamentos.

No momento, pacientes em países como Estados Unidos, Noruega, Espanha e Itália, entre outros, estão recebendo tratamento off-label com o medicamento interferon gamma (Actimmune nos EUA e Imukin na Europa), todos com resultados positivos, em maior ou menor grau, na contenção do avanço da doença. O medicamento está licenciado pela FDA, há mais de quinze anos, para o tratamento de granulomatose crônica e de osteopetrose maligna, mas até hoje não é tem autorização para ser comercializado no Brasil. Até para o tratamento dessas duas doenças o suprimento é feito por via judicial.

Apesar de anedóticos, vários dos casos de tratamento de Ataxia de Friedreich com interferon gamma vem sendo documentados pela paciente e fisioterapeuta norueguesa Gunnhild Lystad no blog [Fafysio.wordpress.com](http://Fafysio.wordpress.com) e acompanhados pela comunidade internacional online de mais de 1.200 pacientes e familiares denominada BabelFAMily (<https://www.facebook.com/groups/52801039038/>).

Como reforço a nossas demandas, desde abril de 2015 a FDA (Federal Drugs Administration) simplificou o acesso a medicamentos e drogas sob pesquisa, num processo que dura apenas algumas horas, por considerar esse procedimento rápido “uma ferramenta importante para os médicos que tratam esses pacientes com doenças ou condições graves, com risco de vida, para as quais não existem tratamentos alternativos comparáveis “. Na prática, a FDA está facilitando o uso inclusive do interferon gamma para o tratamento dos portadores de Ataxia de Friedreich.

## O que é CCRN?

CCRN são as iniciais de:

## Collaborative Clinical Research Network in Friedreich's Ataxia

Em português, **Rede de Pesquisas Clínicas Colaborativas em Ataxia de Friedreich**

Trata-se de uma rede internacional de centros de pesquisa clínica que trabalham juntos para avançar tratamentos e cuidados clínicos em indivíduos com Ataxia de Friedreich. Os participantes da rede colaboram com empresas farmacêuticas, agências governamentais, outros centros de pesquisa e a comunidade de pacientes para FACILITAR a pesquisa e os ensaios clínicos necessários para a identificação de novas terapias.

**Explicação da FARA:** *Os investigadores e coordenadores da Rede de Pesquisa Clínica Colaborativa em AF são incrivelmente profissionais e envolvidos. Com a parceria deles e a liderança da FARA, podemos identificar pesquisadores e centros, desenvolver protocolos para as fases 2 e 3 de pesquisas, obter aprovação de comitês de ética e regulatórios, e iniciar uma pesquisa em aproximadamente seis meses. Quando a autorização para ensaio*

*clínico eh obtida, o primeiro grupo de pacientes eh identificado, checado e registrado em menos de seis meses. –Colin J. Meyer, PhD, Vice President Product Development & Chief Medical Office, Reata Pharmaceuticals*

## **Principais Objetivos da Rede de Pesquisas Clínicas Colaborativas**

- Identificar e validar biomarcadores e medidas de resultados em FA necessários para os ensaios clínicos
- Facilitar a implementação e realização de ensaios clínicos
- Compartilhar dados e recursos para o avanço de tratamento de AF
- Definir as melhores práticas clínicas para AF e prover o nível máximo de cuidado clínico aos pacientes

Cada centro de pesquisa clínica possui um grupo de pesquisadores, médicos e provedores de cuidados de saúde dedicados a AF.

## **SIGNIFICADO PARA PACIENTES**

Cada Centro de Pesquisa Colaborativa em AF é o lugar onde os portadores da doença podem participar de pesquisas e receber cuidados clínicos. Em cada um desses centros os pesquisadores conduzem estudos de história natural e medidas de avaliação clínica. Esses são estudos que documentam os sintomas clínicos e a progressão de AF e analisam estudos e testes específicos, como escala neurológica, marcação de marcha, fala, visão e qualidade de vida, que podem ser usados em ensaios clínicos futuros. Todos os dados de pesquisa coletados em cada centro são combinados num único banco de dados. Alguns dos centros tem estudos adicionais, como avaliações de audição, estudos de biomarcadores e ensaios clínicos.

Os investigadores e coordenadores de cada um desses centros estão bem familiarizados com os aspectos médicos relativos a AF e podem também prestar serviço clínico.

## **Por que precisamos de CCRNs?**

Porque somos segunda maior população do mundo com a doença, porque precisamos integrar os pesquisadores brasileiros com as pesquisas mais avançadas realizadas lá fora e porque a maioria dos laboratórios estrangeiros desiste de incluir o Brasil nas pesquisas em razão da burocracia monumental. Um projeto desse tipo leva anos para ser aprovado em nosso país. A Fase III do interferon gamma não chegou ao Brasil por causa disso. O prazo de aprovação do pedido de projeto aqui no Brasil é mais longo do que os seis meses de realização dessa etapa de pesquisa nos EUA. Lá, a terceira fase do ensaio clínico de interferon gamma com 90 voluntários portadores de Ataxia de Friedreich começou em junho deste ano e está acabando agora. A aprovação pelo FDA não levou dois meses. O número de pessoas capacitadas no Brasil para pesquisa de doenças raras é muito pequeno para resolver os problemas do país. Por isso, vamos eliminar burocracias, integrar serviços, tirar o máximo de proveito do pouco que temos e mostrar resultados.

Não se trata de apresentar novos projetos de lei, mas sim fazer o Conselho Federal de Medicina, o Ministério da Saúde, a Anvisa e a Conep do Conselho Nacional de Saúde e outros agirem de forma coordenada e ágil. Em termos legislativos, o melhor que os parlamentares podem fazer é pressionar as lideranças dos partidos e as comissões técnicas da Câmara e do Senado a votar com rapidez os projetos que já existem na Câmara e no Senado sobre doenças raras, inclusive o relatado pela senadora Ana Amelia. Pode ser um trabalho conjunto, como aconteceu há pouco para a aprovação da Lei de Inclusão da Pessoa com Deficiência. Trata-se de um jogo no qual todos ganham.

## **NOSSO OBJETIVO**

Articular as agências governamentais federais e estaduais que atendem pacientes de Ataxia de Friedreich para criar um novo paradigma de trabalho, otimizar o uso dos recursos públicos, aumentar a eficiência, reduzir a burocracia e, principalmente, atender melhor os pacientes necessitados.

## **NOSSAS FRENTES DE TRABALHO**

1- Convencer o Conselho Federal de Medicina a autorizar os neurologistas a prescrever, em caráter compassivo, interferon gamma (Imukin ou Actimmune) e outros medicamentos que estejam em fase final de testes no exterior para o tratamento de Ataxia de Friedreich, independentemente de vínculo com projeto de pesquisa no Brasil, como é exigido atualmente, e a agilização do processo de autorização, nos moldes do que passou a ser feito pela FDA (Federal Drugs Administration dos Estados Unidos), desde abril deste ano. Por coincidência, o IG é o que está em estágio mais avançado: acaba agora em dezembro a Fase 3 do teste clínico nos Estados Unidos, com 90 voluntários, para melhorar a atividade da mitocôndria em pacientes com Ataxia de Friedreich (<http://ir.horizon-pharma.com/releasedetail.cfm...>). Em razão da eficácia demonstrada nos primeiros testes, o medicamento já obteve status de Droga Órfã (para doença rara) e Fast Track da FDA (Food and Drug Administration) em 2014, o que facilita o processo de aprovação da nova medicação pelo governo dos EUA.

2- Conscientizar os agentes da Anvisa sobre a situação dos portadores de Ataxia de Friedreich e eliminar os obstáculos para a importação do interferon gamma, da mesma forma que o canabidiol.

3- Convencer o Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Conep (Comissão Nacional de Ética de Pesquisa), a Facilitar/ Agilizar os ensaios clínicos para FA, criando mecanismos de rápida tramitação para os CCRNs.

4- Com a liberação do CFM e da Anvisa, o caminho natural seria a inclusão do medicamento na lista do SUS, a exemplo do que foi feito com o interferon Beta no tratamento da esclerose múltipla. Não há cura mas o remédio consegue estabilizar a doença.

Anexo abaixo a tradução da fala do diretor da FDA anunciando a nova sistemática. O texto original pode ser encontrado no link <http://blogs.fda.gov/.../a-big-step-to-help-the-patients-mos.../>

## **Um Grande Passo Para Ajudar os Pacientes que Mais Precisam**

Postado em February 4, 2015 by FDA Voice

Por: Peter Lurie, M.D., M.P.H.

Hoje, eu tive o prazer de anunciar uma importante medida para ajudar a simplificar o acesso a medicamentos e drogas sob pesquisa . Ouvimos as reclamações de pacientes e médicos de que o acesso a esses medicamentos era muito difícil e reunimos uma equipe para encontrar uma maneira de tornar esse processo mais simples. Hoje, estamos apresentando uma proposta muito mais simples para ser discutida e que , quando concluída(a mudança passou a vigorar 60 dias após essa publicação) , deverá acelerar o acesso dos doentes aos medicamentos experimentais . Nós sabemos que essa será uma ferramenta importante para os médicos que tratam esses pacientes com doenças ou condições graves, com risco de vida, para as quais não existem tratamentos alternativos comparáveis .

O novo documento , intitulado "Acesso Expandido de Pacientes: Formulário FDA 3926 “, inclui um formulário de requerimento simplificado que, quando finalizado, será utilizado para solicitar os medicamentos , e é projetado para facilitar e acelerar o processo pelo qual um médico pode solicitar que a FDA permita a utilização de um medicamento experimental - os chamados " sob investigação " - enquanto ele ainda está sendo testado para estabelecer a sua segurança e eficácia.

A orientação e a forma da proposta dão continuidade a uma política que começou nos primeiros anos da epidemia de AIDS , quando a FDA autorizou , em certos casos, o " uso compassivo " de medicamentos de investigação não aprovados. Em 2009, a FDA tornou essas regras mais amplas e mais claras. No entanto , persistiram as preocupações de que o formulário de inscrição existente era demasiado complexo : ele pedia 26 tipos distintos de informação e sete anexos. Na verdade, ele foi originalmente projetado para laboratórios que buscam começar testes em humanos , não para os médicos que procuram o uso por pacientes individuais.

A FDA autoriza a grande maioria dessas solicitações em poucos dias ou até mesmo em poucas horas . Apesar disso, a FDA está empenhada em racionalizar seus processos cada vez mais. Por isso, a agência designou um grupo de trabalho especial para criar uma forma mais adequada para utilização por um médico não necessariamente familiarizado com o processo anterior, mais voltado para laboratórios. O processo revisado , quando finalizado, não vai mudar a exigência rigorosa da agência de que todos os produtos médicos no mercado sejam estudados em ensaios clínicos para que sejam aprovados pela FDA como seguros e eficazes . Como antes , um maior acesso a um medicamento sob investigação pode estar disponível quando não há outro produto que pode diagnosticar , monitorar ou tratar a doença ou condição do paciente, e o paciente não é e não pode ser inscrito em um estudo clínico para testá-lo.

Mas sabemos por que os pacientes querem ter acesso a esses medicamentos e sabemos o quão ocupados são os médicos que os tratam. Por isso, simplificamos o formulário, tornando-os mais curtos e mais simples de preencher. O novo documento vai exigir apenas oito elementos de informação e um único anexo . Estimamos que os médicos possam completar a versão final em apenas 45 minutos, em comparação com as 100 horas listadas na forma anterior.

Além disso, para ajudar ainda mais o médico que solicita o acesso a uma terapia experimental , redesenhamos nosso site para torná-lo mais fácil de navegar e explicar o novo processo proposto em detalhes.

Durante anos, a FDA tem mantido uma equipe dedicada a ajudar médicos e pacientes a navegar em nosso sistema. Estes esforços prosseguirão . A nova

orientação e o novo formulário são os últimos exemplos de nosso esforço para minimizar a burocracia desnecessária, aumentar a eficiência e atender melhor os pacientes necessitados.

Peter Lurie M.D., M.P.H. é diretor da FDA para análise e estratégias de saúde pública.

## POSIÇÃO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

1-Nota Técnica 157/2015-Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologia em Saúde-Clarice Petramale

Conclusões:

- a. tratamento medicamentoso constitui apenas um dos componentes das linhas de cuidado que devem ser disponibilizadas e ofertadas aos pacientes portadores de doenças raras para que usufruam de tratamento adequado; e
- b. para tratamento com medicamentos experimentais é relevante observar o disposto no art. 19-T da Lei 8.080/1990 que estabelece, em todas as esferas de atuação do SUS o pagamento, ressarcimento ou reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela ANVISA e a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na ANVISA.
- c. não houve nenhuma referência a criação de mecanismos de integração de pesquisadores brasileiros a centros de pesquisa colaborativa internacionais.

2-Nota Técnica 859/2015- Secretaria de Atenção a Saúde - Departamento de Atenção Especializada e Temática - Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade

Conclusões:

- Lista Protocolos de Procedimentos (ventilação mecânica, fisioterapia, cadeira de rodas) aprovados pelo SUS
- Tratamento medicamentoso pelo SUS depende de avaliação e deliberação da CONITEC (Comissão Nacional de Avaliação e Incorporação de Tecnologias no SUS)
- Painel de Especialistas promovido pelo CONITEC+Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade - 12 protocolos clínicos até dezembro.