Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia
Curso de Farmácia

Camila Rufino Souza

Análise de impacto orçamentário do miglustate para Niemann-Pick Tipo C na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

Brasília, DF
2013

Camila Rufino Souza

Análise de impacto orçamentário da tecnologia miglustate para a doença Niemann-Pick Tipo C na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Prof. Dr. Everton Nunes da Silva

Brasília, DF
2013

Camila Rufino Souza

Análise de impacto orçamentário do miglustate para Niemann-Pick Tipo C na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

Monografia apresentada como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia,

Brasília, DF, 2013

_____

Orientador: Prof. Dr. Everton Nunes da Silva
(FCE/ Universidade de Brasília)

_____

Membro: Profª Drª Emília Vitória da Silva
(FCE/ Universidade de Brasília)

_____

Membro: Prof. Msc. Micheline
(FCE/ Universidade de Brasília)

Ao Deus Pai, meu Tudo.

À minha mãe, minha fonte de inspiração.

Ao meu pai, minha força.

Aos meus professores, exemplo de realização profissional.

A minha família, meu incentivo para essa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos aqueles que dedicaram, em diferentes proporções e maneiras, seu tempo, sua atenção, seu amor, sua fé aos projetos e aos meus caminhos. Todos estão no meu coração. Sou eternamente grata.

Minha família, princípio de tudo. Aos meus pais, Rogério Gomes de Souza e Núbia Rufino de Oliveira, que me ensinaram que desafios e barreiras só existem em nossas vidas para nos conduzir à superação.

A minha linda irmã, Janaína Duhau Souza, por compreender a minha luta.

Aos meus avós, tios/tias, primos/primas: vocês são pessoas especiais, testemunhas de meus primeiros passos, de minhas dificuldades e de minhas superações.

Aos meus professores, meus primeiros mestres, que despertaram em mim a sede por sabedoria. Muito do que sou devo a todos vocês, pois segui seus passos e exemplos da vida acadêmica.

Não posso deixar de demonstrar minha especial gratidão ao Prof. Dr. Everton Nunes da Silva, à Profa. Dra. Claure Nain Lunardi Gomes, às grandes amigas da CONITEC que tanto admiro e que muito me ensinaram, em especial Priscila Louly e Fernanda Laranjeiras.

A jornada é longa, esse é apenas o princípio. Sigo na fé e tranquila, pois sei que sempre terei o carinho de todos vocês – meus grandes mestres.

A Deus, meu Tudo – Mestre dos mestres.

“Tenha paciência. Tudo aquilo que você deseja, se for verdadeiro, e o mais importante: se for para ser seu, acontecerá.”

William Shakespeare

RESUMO

Niemann-Pick Tipo C (NPC) é uma doença rara lisossômica cuja incidência estimada é 1:150.000 nascimentos. Caracterizada por deterioração neurovisceral progressiva e morte prematura, miglustate apresenta-se como único tratamento modificador da doença disponível. **Objetivo:** Avaliar segurança e eficácia do miglustate, bem como impacto orçamentário incremental de uma possível incorporação desse medicamento para paciente com NPC na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Método:** Fez-se uso das metodologias parecer técnico-científico e impacto orçamentário, seguindo recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde. **Resultados:** Os resultados indicam que as evidências científicas sobre a eficácia do miglustate ainda são escassas e controversas. No ensaio clínico randomizado (ECR) analisado, apenas desfechos intermediários foram avaliados (MOSH-α e MOSH-β), havendo diferença estatisticamente significativa apenas no primeiro desfecho, favorável à intervenção. Na revisão sistemática (RS) selecionada, analisou-se um desfecho finalístico relevante (mortalidade), encontrando evidência favorável ao miglustate. No entanto, esse resultado se sustenta na comparação entre ECR e estudos de coorte, os quais compreendem desenhos metodológicos distintos. A comparação entre eles torna-se inapropriada, enfraquecendo os resultados encontrados. O impacto orçamentário incremental, no horizonte temporal de três anos, foi de R$19,37 milhões para atender pacientes NPC no cenário alternativo 1 (58 pacientes vs judicialização) e de R$ 28,44milhões para o cenário alternativo 2 (100 pacientes vs judicialização); ambas as estimativas representam menos de 1% do orçamento destinado ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para 2014. **Conclusão:** À luz das evidências sistematizadas neste estudo, sobretudo, as relacionadas à segurança e à eficácia, este trabalho não recomenda a incorporação da tecnologia miglustate ao SUS para pacientes com NPC.

Palavras-chave: Análise de impacto orçamentário incremental. Niemann-pick tipo C. Miglustate. Judicialização da saúde. Lei 12.401.

ABSTRACT

Niemann -Pick type C (NPC) is a rare lysosomal whose estimated incidence is 1:150,000 births. Characterized by progressive deterioration neurovisceral and premature death, miglustat presented as unique disease modifying treatment available. **Objective**: Evaluated the safety and efficacy, as well as the incremental budget impact of a possible incorporation of this drug to NPC's patients at SUS perspective. **Method:** Was used two health technology assessment tools: the scientific and technical advice and budgetary impact, as recommended by the guidelines of the Ministry of Health. **Results:** The results indicate that the scientific evidence on the effectiveness of miglustat still scarce and controversial. In the randomized clinical trial examined, only intermediate outcomes were evaluated (MOSH-α and MOSH-β), a statistically significant difference was see only in the first outcome favorable to the intervention. In selected systematic review, analyzed a relevant outcome (mortality), finding evidence favorable to miglustate. However, this result is based on the comparison between randomized clinical trial and cohort studies, which comprise different methodological designs. The comparison between them becomes inappropriate, weakening the results. The incremental budget impact, during three years, was R$ 19.37 million to serve NPC's patients in the alternative scenario 1 (58 patients vs legalization) and R$. $ 28.44 million for the alternative scenario 2 (100 patients vs legalization), both estimates represent less than 1 % of the budget for the Specialized Program for Pharmaceutical Assistance for 2014. **Conclusion:** In landscape of these evidences, especially those related to safety and efficacy, this study does not recommend incorporating technology miglustat at SUS for patients with NPC.

Keywords: Budget impact. Niemann-Pick type C. Miglustat. Judicialization. Law 12.401.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF	Assistência Farmacêutica
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AIOI	Análise de Impacto Orçamentário Incremental
ALS	*Amyotrophic lateral sclerosis*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
AUnETS	*Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitaria*
BIREME	Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH	*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CANADA	*Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment.*
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CF	Constituição Federal da República Federativa do Brasil
CMED	Câmara de Regulamentação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS
CONJUR/ MS	Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde
CRD	*Centre for Review and Dissemination*
CtNt	Custo total do novo tratamento
CttA	Custo total do tratamento atual
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DG1	Doença de Gauche tipo I
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
UE	União Européia
EMA	*European Medicines Agency*
EUA	Estados Unidos da América
FDA	*Food and Drug Administration*
FTD	Fronto temporal dementia
GSL	Glicoesfingolípides comprometidos
GRADE	*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*
INTERFARMA	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

INAHTA	*Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment*
IO	Impacto Orçamentário
IOI	Impacto Orçamentário Incremental
LDL	*Low Density Lipoproteins*
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LOS	Lei Orgânica da Saúde
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MesH	*Medical Subject Headings*
MS	Ministério da Saúde
MOSH	Movimentos oculares sacádicos horizontais
MOSH-α	Movimentos oculares sacádicos horizontais α
MOSH-β	Movimentos oculares sacádicos horizontais β
MND	*Motor neurone disease*
MSc	*Multiple sclerosis*
NICE	*National Institute for Clinical Excellence and Health*
NiNt	Número de indivíduos usando o novo conjunto de tratamentos formado a partir da incorporação da nova intervenção em estudo
NPC	Niemann-Pick Tipo C
NtA	Número de indivíduos usando o atual conjunto de tratamentos disponível
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPCA	*Olivoponto cerebellar atrophy*
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PDPs	Parcerias de Desenvolvimento de Produtivo
PNAIGC	Política Nacional de Assistência Integral e Genética Clínica
PPPs	Parcerias Público-privada
PSP	*Progressive supranuclear palsy*
PTC	Parecer Técnico Científico
RS	Revisão Sistemática
SAS/ MS	Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde
SCTIE/ MS	Secretaria de Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde
SEM	Movimentos oculares sacádicos

SUS	Sistema Único de Saúde
STF	Supremo Tribunal Federal
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
TRS	Terapia de Redução de Substrato
VSGP	Paralisia vertical do olhar supranuclear

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO (com revisão bibliográfica)....13

2 OBJETIVOS....17

2.1 Objetivo geral....17

2.2 Objetivos específicos....17

3 JUSTIFICATIVA....18

4 MÉTODO....19

4.1 Parecer Técnico-Científico....19

4.2 Análise de impacto orçamentário....25

5 RESULTADOS....31

5.1 Parecer Técnico-Científico....31

5.2 Análise de impacto orçamentário incremental....43

6 DISCUSSÃO/CONCLUSÃO....51

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS....58

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS....59

1 INTRODUÇÃO (com revisão bibliográfica)

A evolução histórica das políticas de saúde está diretamente relacionada com a evolução política, social e econômica da sociedade brasileira. A Constituição Federal de 1988 (CF/ 88) configura-se como marco histórico para a saúde, visto que esta foi a primeira constituinte que reconheceu o direito à saúde como direito social (BRASIL, 2006a; PAIM, 2008). Dessa forma, a saúde passou a ser dever constitucional de todas as esferas de governo – de forma unificada – sendo reconhecida como direito inerente à condição de cidadão e estabelecida como direito universal (PAIM, 2009). O texto constitucional traz, em seu artigo 196,

> saúde é um direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988).

Conforme definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), o direito à saúde se estrutura não só como reconhecimento da sobrevivência individual ou coletiva, mas como situação de perfeito bem-estar físico, mental e social, (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), legalmente estabelecido na CF/88, conforma o modelo organizacional que dá suporte as ações e serviços públicos de saúde integrando uma “rede regionalizada e hierarquizada” (BRASIL, 1988, art. 198), a qual é pautada nos princípios da universalidade, da integralidade e da equidade (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2006a).

O reconhecimento da saúde como um direito universal e, sobretudo, a materialização do conceito de integralidade apresenta dois extremos: por um lado, há a responsabilidade constitucionalmente expressa do poder público de formular e implementar ações que assegurem o acesso da população aos serviços de saúde; por outro, a prerrogativa de reclame do cidadão junto ao poder judiciário de bens e direitos, como fornecimento gratuito de medicamentos não cobertos pela rede pública de saúde (BRASIL, 2011b; PEREIRA, 2010; SILVAI et al., 2012).

Nesse sentido, tem-se verificado nos últimos anos um progressivo aumento no número de ações judiciais de cidadãos reivindicando seus direitos ao acesso a tecnologias em saúde – cujo conceito abrange medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos (BRASIL, 2011b). Por conseguinte, em 2009, o Supremo Tribunal Federal (STF) convocou a Audiência Pública sobre Saúde, cujo desdobramento foi a aprovação da Lei 12.401, de 28 de abril de 2011. Essa lei altera

a Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS (BRASIL, 2011b; SANTOS-PINTO, 2013).

Entre as inovações estabelecidas, cabe destaque a originada pelo artigo 19, § 2º, incisos I e II, que dispõem que a incorporação, a exclusão e a alteração pelo SUS de novos medicamentos são atribuições do Ministério da Saúde (MS), assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), sendo o parecer da comissão baseado em evidências científicas que comprovem a segurança, eficácia, efetividade, eficiência e a viabilidade econômica das tecnologias em avaliação (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b; SILVAI, 2012).

De acordo com estudo realizado pela Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (CONJUR/ MS), no período de 2009 a 2010, houve um aumento de 6% no número de novas ações contra a União; já no de 2010 a 2011 esse aumento foi de 15%. Também merece destaque o montante despendido pelo MS para o atendimento das sentenças judiciais referentes à aquisição de medicamentos, equipamentos e insumos: em 2009, foram gastos R$ 83,16 milhões; em 2010, os gastos somaram R$ 124,10 milhões; por fim, em 2011, atingiram R$ 243,95 milhões; o que significou um aumento, em apenas três anos, de 293% dos gastos da União relacionados com o cumprimento de ações judiciais (BRASIL, 2012a).

Em 2011, as 20 demandas que apresentaram maior custo para o atendimento de ações judiciais somaram R$ 189,78 milhões, destinadas ao atendimento de 632 pacientes. A tecnologia miglustate encontra-se entre essas demandas, sendo seu gasto correspondente a 1,01% (R$ 2 milhões) do total das ações judiciais concedidas pelo Ministério da Saúde que envolveram desembolso dessa instituição (BRASIL, 2012a).

Uma questão importante refere-se ao fato dessa tecnologia já ser ofertada pelo SUS para Doença de Gaucher tipo 1 (DG1), conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), aprovado pela Portaria SAS/MS nº 708, de 25 de outubro de 2011 (BRASIL, 2011c). O medicamento possui registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratamento dos pacientes com DG1 com sintomas leves a moderados para os quais o tratamento de reposição enzimática (TRE) é considerado inadequado.

De acordo com o §2º do artigo 1° da referida norma, é “obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação de medicamento nele

previsto” (BRASIL, 2011c). Assim, o processo de judicialização, acima destacado, é provavelmente gerado por ações de indivíduos com a doença de Niemann-Pick tipo C (NPC), os quais não são abrangidos pelo protocolo. Porém, esses pacientes fazem uso do miglustate como única alternativa terapêutica modificadora da doença disponível (ANIER, 2010; GALANAUD, et al., 2009; PATTERSON et al, 2012; PINEDA, et al., 2009). Cabe destacar que a indicação do miglustate para NPC, no Brasil, é *off-label* uma vez que a bula registrada na ANVISA não abrange essa doença (ACTELION PHARMACEUTICALS®, 2009).

A NPC é uma doença rara lisossômica ou de acumulação, assim como a DG1, cuja incidência estimada é de 1:150.000 nascimentos. Caracterizada por deterioração neurovisceral progressiva e morte prematura, que ocorre geralmente até a terceira década de vida. É causada por mutações de herança autossômica recessiva nos genes NPC1(em 95% dos casos) e NPC2 (em 5% dos casos) (CARSTEA et al., 1997; NAURECKIENE et al., 2000), as quais dão origem a metabolismo intracelular de lipídeos danificado em tecidos, incluindo o cérebro (PATTERSON et al., 2012; WALTERFANG et al., 2012). O espectro clínico dessa desordem é variável. Movimentos oculares sacádicos anormais, alteração da cognição, da audição e da ambulação caracterizam os marcadores significativos da doença (IMRIE et al., 2007; PATTERSON et al., 2007; WRAITH et al., 2007).

Na ausência de qualquer tratamento curativo, a qualidade de vida do paciente representa o objetivo principal do manejo da doença (ANIER, 2010; PATTERSON et al., 2012). O tratamento apresenta duas abordagens: a que tem por finalidade amenizar os sintomas gerais da doença com cuidados paliativos como fonoaudiologia, fisioterapia e medicamento para alívio dos sintomas como antidiarreicos; e aquela feita com vistas às manifestações neurológicas com miglustate. O miglustate (N-butyldeoxynojirimycin; NB-DNJ; Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals Ltd.) é uma terapia de redução de substrato (TRS), sendo farmacologicamente uma molécula pequena de iminoaçúcar que atua como um inibidor competitivo da enzima glucosilceramidasintase que catalisa a primeira etapa de síntese dos glicoesfingolípidos comprometidos (PATTERSON et al., 2012; PINEDA, et al., 2009; MICROMEDEX®, 2013).

Doenças raras e acesso aos medicamentos órfãos por meio sistema público de saúde compõem cenário complexo que envolve diversos argumentos por parte do

governo, da indústria e dos pacientes (BEUTLER, 2006). Poucas doenças raras dispõem de tratamento farmacológico específicos capaz de intervir em sua progressão – medicamentos órfãos – e quando disponíveis possuem custo elevado (ANVISA, 2003; SANT'ANA, 2011). Considerando que o direito à saúde é constitucionalmente assegurado, é atribuído ao governo o dever de garantir assistência adequada tendo em vista as especificidades e as diferentes necessidades da população (ANDRADE, R., 2012; DALLARI, 2013; MARQUES, 2007).

Mas, para que haja oferta de medicamento órfãos no SUS, é necessária sua incorporação em protocolo clínico que, por sua vez, depende da avaliação da CONITEC conforme regulamento pela Lei 12.401. Neste contexto, traz à tona o tripé próprio de doenças raras: o baixo nível de evidências científicas relacionadas ao tema, o alto preço dos medicamentos órfãos e o impacto financeiro no sistema público de saúde (BRASIL, 2011b; SILVAI, 2012; WIEST, 2010).

A raridade da condição está concatenada à dificuldade de comprovação de eficácia clínica desses medicamentos, devido ao pequeno número de indivíduos elegíveis para compor a amostra, e aos desfechos clínicos pesquisados, que geralmente são desfechos secundários. Isso reflete na robustez dos resultados alcançados, sendo esses estudos pouco resolutivos. Além disso, a baixa prevalência da doença e reduzida quantidade vendida dos produtos refletem no preço final praticado pela indústria farmacêutica para essas tecnologias, pois os custos atrelados à pesquisa e desenvolvimento não são fracionados entre grandes grupos populacionais (AGUSTINI, et al., 2013; AMORIM, 2010; INTERFARMA, 2013)

Sendo assim, definir políticas de acesso e assistência à saúde e estabelecer mecanismos institucionais para assegurá-los é um desafio que deve ser equilibrado com os custos provenientes dessas decisões – despesas relativas ao diagnóstico, aos profissionais, aos custos relacionados (como hospitalização, tratamentos adjuvantes), e, sobretudo, aos medicamentos órfãos (DINIZ, 2012; MARSHALL et al., 2008; NUIJTEN et al., 2010). Por isso, o presente trabalho visa mensurar o impacto orçamentário incremental da tecnologia miglustate para os pacientes com NPC na perspectiva do SUS.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estimar o impacto orçamentário incremental da tecnologia miglustate para pacientes acometidos pela doença Niemann-Pick tipo C (NPC), na perspectiva do SUS.

2.2 Objetivos específicos

Como objetivos específicos, o presente trabalho pretende:

1) Analisar se há evidência científica sobre a segurança e eficácia do miglustate para pacientes com NPC;
2) Estimar os custos anuais do miglustate na perspectiva da SUS;
3) Calcular impacto orçamentário da eventual incorporação do miglustate no SUS para indivíduos com NPC;
4) Comparar os gastos do miglustate pela via judicial com os gastos de uma eventual incorporação desse medicamento no SUS para indivíduos com NPC.

3 JUSTIFICATIVA

Diante do exposto e considerando ainda a relevância do tema, o presente trabalho almeja contribuir para o desenvolvimento de evidências científicas relacionadas à NPC, conforme estabelece a Lei 12.401/ 11, na qual as decisões de incorporação e exclusão de tecnologias no SUS necessitam de evidências de: segurança, eficácia, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário.

4 MÉTODO

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é definida como um conjunto de metodologias que tem por finalidade verificar segurança, eficácia, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário das tecnologias em saúde com vistas à incorporação ou à exclusão de um sistema de saúde (BRASIL, 2013j). Esse campo de conhecimento estabelece a medicina baseada em evidência e a racionalidade econômica como pilar à tomada de decisão em saúde (AMORIM et al., 2010).

Para a realização deste trabalho, serão utilizadas duas dessas ferramentas: parecer técnico-científico (PTC) – cujo objetivo é analisar a segurança e a eficácia – e análise de impacto orçamentário – no intuito de verificar quanto custaria para o SUS incorporar a tecnologia miglustate para a doença NPC.

4.1 Parecer Técnico-Científico

O PTC configura-se como a primeira etapa no processo de avaliação de tecnologias em saúde. De acordo com as diretrizes do MS, o parecer deve conter: i) a pergunta a ser respondida; ii) a descrição dos aspectos epidemiológicos da condição de saúde à qual a tecnologia será destinada; iii) a descrição da tecnologia e das tecnologias alternativas; iv) a busca por evidências científicas; v) a avaliação da qualidade da evidência científicas disponíveis; vi) os resultados encontrados; vii) as recomendações de agências internacionais (BRASIL, 2011d).

A pergunta segue a lógica da medicina baseada em evidência, sumarizada pelo acrônimo PICO (STONE et al., 2002), no qual “P” refere-se à população alvo do parecer; “I” à intervenção, isto é, a tecnologia a ser avaliada; “C” à tecnologia de comparação; “O” aos resultados e aos desfechos em saúde esperados (do inglês *outcomes*). Para o presente trabalho, os componentes da estratégia PICO são indicados no quadro 1 e a pergunta delineada a partir desse acrônimo é indicada a seguir: “*Quais são os benefícios do uso da tecnologia miglustate em comparação à terapia convencional para tratamento de pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C (NPC)*”.

Quadro 1 – Componentes da Pergunta do PTC

População	Pacientes com doença de Niemann-Pick tipo C
Intervenção	Miglustate
Comparador	Terapia convencional (fonoaudiologia, fisioterapia e medicamento para alívio dos sintomas gerais da doença, como antidiarreicos)
***Outcomes* (Desfechos)**	- Redução da velocidade dos movimentos oculares sacádicos horizontais - Estabilizar a progressão das manifestações neurológicas - Melhora na qualidade de vida dos pacientes - Redução da mortalidade prematura

Fonte: Elaborada pelo autor

A NPC é uma doença rara, crônica e progressiva, caracterizada por uma desordem no transporte intracelular lipídico (ITURRIAGA et al., 2006; PATTERSON et al., 2001; VANIER et al., 2010). Envolve, sobretudo, o acúmulo de colesterol não esterificado e glicoesfingolípides nos lisossomos intracelulares de diversos tecidos, principalmente no fígado, no baço e no cérebro (HÉRON et al., 2012; PATTERSON et al., 2010; PINEDA et al., 2010). Estima-se que sua incidência seja de 1:150.000 nascidos vivos no mundo (MEIKLE, 1999; PINEDA et al., 2009; PINTO, 2004). Porém, a real prevalência é de difícil avaliação devido à insuficiente percepção clínica alinhada à prolongada e difícil análise diagnóstica da doença (GALANAUD et al., 2009; VANIER et al., 2010). No Brasil, são estimados 200 pacientes com NPC segundo informações publicadas pela Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA, 2013).

Caracterizada principalmente pela progressiva deterioração neurológica, a NPC é atribuída como consequência à mutação autossômica recessiva em dois genes NPC1 (95% dos casos) ou NPC2 (5% deles) (CARSTEA et al., 1997; NAURECKIENE et al., 2000), cuja expressão está relacionada à síntese de proteínas que estão envolvidas na regulação do tráfego intracelular de lipídeos (GARVER et al., 2007; HÉRON et al., 2012). O fenótipo clínico da doença é extremamente heterogêneo, com uma variedade de sinais sistêmicos e neurológicos os quais não são específicos para a doença (ANDRADE; COELHO, 2012; WALRFANG et al., 2012). Os sintomas sistêmicos, como a icterícia neonatal e hepatoesplenomegalia, geralmente ocorrem no início do curso da doença (SEVIN et al., 2007; VANIER et al.,

2010). Já as manifestações neurológicas típicas incluem paralisia vertical do olhar supranuclear (VSGP), movimentos oculares sacádicos (SEM) anormal, ataxia cerebelar, distonia, dismetria, disartria e disfagia (PATTERSON et al., 2012; VANIER et al., 2010).

As manifestações clínicas se apresentam de diferentes maneiras nas faixas etárias: primeira infância (< 6 anos); infância tardia (6-11 anos), jovem ou adulto (> 12 anos) (VANIER, 2010; WRAITH et al., 2010), sendo as formas da infância tardia e da fase adulta as apresentações mais comuns (IMRIE et al., 2007). Em geral, se os sintomas surgem cedo, a taxa de deterioração é mais rápida e a morte é prematura (GARVER et al., 2007; ITURRIAGA et al., 2006). Vale ressaltar, porém, que a idade de aparecimento dos sinais sistêmicos não está relacionada com a das manifestações neurológicas da doença, uma vez que essa pode ocorrer muitos anos ou décadas mais tarde (VANIER et al., 1996).

A tecnologia miglustate (N-butyldeoxynojirimycin; NB-DNJ) é registrada no Brasil sob o nome comercial Zavesca®, possui registro na ANVISA número 1.5538.0002 e é comercializada pela empresa Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda. A indicação de registro aprovada pela agência reguladora brasileira é para a segunda linha de tratamento da doença de GD1 leve a moderada para aqueles pacientes cuja TRE não é recomendada (BRASIL, 2011c). A respectiva bula aprovada para esse registro não estava disponível no sítio da ANVISA (acesso em julho de 2013) (ACTELION PHARMACEUTICALS®, 2009).

Assim como no Brasil, os órgãos reguladores dos Estados Unidos da América (EUA) (*Food and Drug Administration,* FDA), do Canadá (*Health Canadá/ Santé Canadá)*, da União Europeia (UE) (*European Medicines Agency*, EMA) e da Austrália (*Therapeutic Goods Administration*) também aprovaram o registro dessa tecnologia para GD1 (UNITED STATES OF AMERICA, 2013).

As agências em ATS do Canadá (CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) e a do Reino Unido (NICE – *National Institute for Clinical Excellence and Health*), não recomendaram a incorporação do medicamento para NPC nos respectivos países. Decisão essa contrária a da adotada pela EMA que, em 2009, aprovou registro do miglustate para paciente com NPC visando melhoraria ou estabilização da progressão das manifestações neurológicas não avançadas em crianças e em adultos (DI ROCCO et al., 2012; SKORPEN; HELLAND; TENNOE, 2012). Adicionalmente, a agências espanhola (AUnETS – *Agencias y Unidades de*

Evaluación de Tecnologías Sanitaria) e a australiana (PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), recomendaram, nos anos de 2009 e 2010, respectivamente, o uso do miglustate para pacientes NPC com diagnóstico confirmado por testes bioquímicos (ESPANHA, 2009; PBAC MEETING, 2010).

O medicamento miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose que inibe reversivelmente glicosilceramidasintetase – enzima responsável por catalisar a primeira etapa de síntese dos glicoesfingolípides comprometidos (GSL), a glicosilação da ceramida (GALANAUD et al., 2009; MICROMEDEX®, 2013; WRAITH; IMRIE, 2009). Por ser uma molécula pequena, atravessa a barreira hematoencefálica atingindo o sítio de ação no principal tecido afetado, o cérebro (FECAROTTA et al., 2011; GARVER et al., 2007; MICROMEDEX®, 2013). Comercializada na apresentação de cápsulas gelatinosas duras de 100 mg, a posologia recomendada pelas agências internacionais que aprovaram esse medicamento para NPC (ESPANHA, 2009; PBAC, 2010; ACTELION PHARMACEUTICALS®, 2009) é 200mg três vezes ao dia (1-1-1) para jovens e adultos; já para pacientes pediátricos a dose deve ser ajustada em consonância com a superfície corpórea (m²) (PINEDA et al., 2010; WRAITH; IMRIE, 2009):

Quadro 2 – Base de cálculo para ajuste de dose

Superfície Corpórea (M²)	**Dose Diária Recomendada**
> 1,25	200 mg três vezes ao dia
> 0,88 – 1,25	200 mg duas vezes ao dia
> 0,73 – 0,88	100 mg três vezes ao dia
> 0,47 – 0,73	100 mg duas vezes ao dia
≤ 0,47	100 mg uma vez ao dia

Fonte: ACTELION PHARMACEUTICALS®, 2009

Dada essa necessidade de se ajustar a dose, calculou-se a superfície corpórea (m²) com base na média de idade de cada grupo etário obtida a partir de estudo de coorte multicêntrico internacional que abrangeu, inclusive dados brasileiros (PATTERSON et al, 2013). Dessa forma, assumiu-se que a composição da amostra da coorte possa ser extrapolada para a realidade da sociedade brasileira. Para adequar as informações à realidade brasileira, utilizaram-se dados de peso (Kg) e de altura (cm) disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e

Estatística (IBGE). Cabe destacar que devido aos dados estarem divididos por idade, mas classificados por sexo (masculino e feminino), calculou-se média dos valores apresentados pelos gêneros, para se obter as observações médias correspondente a cada faixa etária (BRASIL, 2009a). Em seguida, avaliou-se a indicação posológica por meio de tabela indicada na bula disponibilizada pelo fabricante (ACTELION PHARMACEUTICALS®, 2009).

Tabela 1 – Descrição do paciente com NPC por grupo etário e superfície corporal (m^2) para ajuste de dose.

Faixa (anos)	**Idade média[1]**	**Desvio padrão[1]**	**Peso médio (Kg) [2]**	**Superfície Corporal (m^2) [3]**	**Posologia [4]**
<2	0,8	0,6	7,8	0,361	100 mg 1x dia
2 a 6	4,2	1,3	17,8	0,717	100 mg 2x dia
6 a 15	9,7	2,8	33,85	1,155	200 mg 2x dia
>15	24	8,9	63,6	1,716	200 mg 3x dia

Legenda: [1] PATTERSON et al, 2013; [2] BRASIL, 2009a; [3] DUBOIS, E., 1916 ; [4] ACTELION PHARMACEUTICALS®, 2009
Fonte: Elaborada pelo autor

O regime de administração adotado (de 200mg três vezes ao dia para pacientes jovens e adultos), com doses mais elevadas do que as preconizadas para pacientes com GD1 (BRASIL, 2011c), justifica-se pelo fato de que, apesar de o miglustate penetrar à barreira hematoencefálica, a concentração nos fluídos cerebrospinal é menor que os níveis atingidos no plasma sanguíneo (PATTERSON et al., 2012; FECAROTTA et al., 2011). Somado a isso, devido a suas propriedades farmacocinéticas e o *clearance* renal, o intervalo entre as dosagens é de aproximadamente 8h para que dessa forma a concentração do fármaco mantenha-se dentro da faixa terapêutica (WRAITH et al., 2010; GALANAUD et al., 2009).

O principal efeito adverso relacionado ao medicamento é a ocorrência de distúrbios gastrointestinais – sobretudo, diarreia –; também podem ocorrer reações de hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum excipiente da formulação, sendo o medicamento contraindicado para mulheres grávidas e lactantes (HÉRON et. al., 2012; PATTERSON et al., 2013; WRAITH; IMRIE, 2009). Não há para as manifestações neurológicas de NPC terapia alternativa. Dessa forma, configura-se como tratamento comparador à intervenção de suporte ao paciente, como:

tratamento paliativo farmacológico (antidiarreicos, como a loperamida, e broncodilatadores), assistência de médicos, de fisioterapeutas e de terapeutas ocupacionais (PATTERSON et al., 2012; WRAITH et. al., 2010).

A fim de selecionar as melhores evidências científicas disponíveis para elaboração deste PTC, foi realizada busca estruturada nas bases Medline (via PubMed), *Cochrane Library* (via Bireme), LILACS, *National Guideline Clearinghous*e INAHTA (*Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment*) utilizando termos MesH (*Medical Subject Headings*) *Database* (Pubmed). Os descritores selecionados para a busca foram extraídos do DeCS (Descritores em saúde da Biblioteca Virtual em Saúde – BVS) e do MeSH (*Medical Subject Headings*). O primeiro é uma importante ferramenta, pois identifica os descritores usados para indexação de artigos na base Medline e garante uma busca expandida e focalizada; já o segundo disponibiliza as traduções oficiais, em inglês e espanhol, e os sinônimos dos termos utilizados para a formulação da pergunta a ser respondido no PTC (DESCRITORES EM SAÚDE, 2013; MEDICAL SUBJECT HEADINGS, 2013).

Para construção da estratégia de busca são utilizados operadores lógicos de pesquisa denominados operadores booleanos. Estes, “AND”, “OR” ou “OR NOT”, são conectores cujo objetivo é definir qual deve ser a combinação entre os termos ou expressões em uma pesquisa. A lógica de cada operador é descrita a seguir: AND deve ser usado para relacionar termos, isto é, para buscar estudos que indexem os dois termos simultaneamente (intersecção entre os termos), por exemplo: “miglustat” AND “niemann-picktype C”; OR deve ser usado para somar termos, ou seja, para buscar estudos que indexem qualquer um dos termos de pesquisa (união entre os termos), por exemplo: “miglustat” OR “Zavesca”; OR NOT deve ser usado para excluir algum termo ou expressão (exclusão), neste estudo esse conector não foi utilizado. Dessa forma, a busca na base Medline (via PubMed) foi assim estruturada: ("Niemann-Pick Diseases"[Mesh]) OR "Niemann-Pick Disease, Type C"[Mesh]) AND ("miglustat" [SupplementaryConcept] OR “Zavesca”). As buscas nas outras bases de dados foram estruturadas seguindo a mesma lógica descrita acima (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2013).

Após a localização dos artigos, deve haver a avaliação da qualidade das evidências científicas encontradas por meio dos parâmetros descritos na tabela do

Oxford Centre For Evidence-Based Medicine Levels Of Evidence (OXFORD, 2008). Essa classificação propõe que o delineamento do estudo é um importante fator a ser considerado para seleção do melhor nível de evidência, sendo hierarquizadas de maneira decrescente da seguinte forma: revisões sistemáticas e metanálises, ensaio clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos de caso-controle, relatos de caso e opiniões de especialistas. Conforme instruções das Diretrizes para elaboração de PTC do MS (BRASIL, 2011d), o presente trabalho utilizou o modelo que é uma adaptação de Guyatt e Rennie. (2006). Os resultados obtidos a partir dessa análise serão sumarizados quanto às informações de: tipo de estudo/população alvo, desfechos, resultados e limitações.

4.2 Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) corresponde à última etapa do processo cujo início é a comprovação da segurança e da eficácia de uma nova tecnologia (MARSHALL, 2008). Essa ferramenta projeta as consequências financeiras advindas pela incorporação de nova intervenção, em um sistema de saúde com recursos finitos, a fim de prover ao tomador de decisão a previsão orçamentária dentro desse novo cenário (BRASIL, 2012b; FERREIRA-DA-SILVA et al., 2012; MAUSKOPF et al., 2007).

De acordo com as diretrizes para análises de impacto orçamentário do MS, a análise de impacto orçamentário deve conter: i) descrição da doença em questão; ii) caracterização do novo tratamento em avaliação; iii) determinação da perspectiva da análise; iv) indicação do horizonte temporal (em anos); v) demarcação dos cenários adotados para a comparação; vi) definição da taxa de difusão e da velocidade de incorporação da nova tecnologia; vii) delimitação da população de interesse; viii) ajuste pela passagem do tempo; viii) valoração das consequências diretas do tratamento (BRASIL, 2012b). Os tópicos i e ii, por terem sido descritos na etapa metodológico do PTC, não serão abordados novamente.

Realizou-se estudo de impacto orçamentário incremental (IOI) cuja estimativa consiste na diferença de custos entre o cenário do novo tratamento e o cenário de referência (atual), os quais equivalem à multiplicação do número de indivíduos doentes com indicação para o tratamento pelo custo dos tratamentos que estão sendo avaliados, sendo:

$$IOI = (NiNt\ x\ CtNt) - (NtA\ x\ CttA)$$

Em que, NiNt = número de indivíduos usando o novo conjunto de tratamentos formado a partir da incorporação da nova intervenção em estudo; CtNt = custo total do novo tratamento; NtA = número de indivíduos usando o atual conjunto de tratamentos disponível; CttA = custo total do tratamento atual (BRASIL, 2012b; WICHMANN; SILVA, 2012). A perspectiva da análise adotada refere-se ao SUS em seu componente federal, o Ministério da Saúde. Dessa forma, apenas serão considerados custos diretos sob responsabilidade do ente federal. As projeções referem-se aos anos de 2014, 2015 e 2016, perfazendo um horizonte temporal de três anos.

Dessa forma, para estimar o impacto orçamentário incremental, foi delineado cenários baseados em evidências cientificas. Os cenários são definidos como representações de diferentes condições de mercado, sendo esses compostos por diferentes proporções de uso das opções terapêuticas disponíveis no sistema de saúde público brasileiro. O cenário de referência demonstra às práticas terapêuticas atuais, ou seja, sem a nova intervenção; já os alternativos simulam uma eventual incorporação da tecnologia (miglustate) ao SUS (BRASIL, 2012b).

Vale ressaltar ainda que a prática clínica habitual para NPC consiste no tratamento convencional dos sintomas gerais da doença que inclui: farmacoterapia paliativa – por exemplo, com antidiarreico loperamida –, terapia ocupacional, fisioterapia, acompanhamento médico e fonoaudiólogo (PATTERSON et al., 2013). No Brasil, não há protocolo clínico referente à NPC, por isso é difícil inferir quais os procedimentos adotados na prática clínica para o cuidado desses pacientes (BRASIL, 2011c). Ademais, as evidências científicas disponíveis não indicam que há redução dessas opções clínicas relacionadas às intercorrências de NPC com o uso miglustate, isto é, a administração da TRS não dispensa as outras abordagens clínicas (IMRIE et al, 2007; PATTERSON et al., 2013). Por isso, assumiu-se a hipótese de que não haverá redução dos custos do tratamento convencional se o miglustate for incorporado ao SUS.

Neste contexto, e considerando que todas as solicitações ao Poder Judiciário para acesso à tecnologia miglustate foram demandas somente por pacientes com NPC, utilizar-se-á o valor desembolsado para o cumprimento das ações judiciais impetradas contra o ente federal para obtenção desse medicamento como cenário de referência; fazendo uso dos dados disponíveis no documento disponibilizado pela

CONJUR (2012a). Assumiu-se esse pressuposto, pois o miglustate é incorporado ao SUS para DG1 e por isso não haveria necessidade desses pacientes recorrerem ao judiciário para sua obtenção (BRASIL, 2012d). Vale ressaltar que nas projeções ao logo do horizonte temporal de três anos foram mantidos os mesmos valores publicados em 2012 pelo documento acima citado, visto que não há informações disponíveis sobre os atuais valores pagos pelo MS para o cumprimento dessas sentenças judiciais.

Comparado ao cenário de referência, serão utilizados dois cenários alternativos: assumir-se-á no cenário alternativo 1, em que 100% da população em tratamento (demanda aferida) terá acesso ao miglustate pelo SUS, tendo em vista que o miglustate é o único tratamento modificador da doença disponível; já no cenário alternativo 2, assumir-se-á que 50% da população estimada (demanda epidemiológica) com NPC utilizarão o medicamento. Essas proporções foram delineadas com base nas informações publicadas pela INTERFARMA (2013). Cabe salientar que não foram localizados dados epidemiológicos sobre NPC no Brasil em artigos publicados nas bases de dados consultadas. Dessa forma, devido à limitação dos dados disponíveis, foram consideradas apenas as informações descritas pela INTERFARMA (2013), mesmo com limitações: não descrição da metodologia utilizada para mensurar o número de indivíduos com NPC no Brasil, nem apresentação de medidas de precisão e do desvio-padrão dos resultados apresentados.

Para o cenário alternativo 1, considerou-se que todos os pacientes atualmente tratados, os quais são devidamente diagnosticados e adequados ao tratamento específico, terão acesso ao miglustate a partir de sua incorporação ao SUS. Para o cenário alternativo 2, supôs-se que metade dos indivíduos elegíveis como possíveis NPC terão acesso ao miglustate. Isso porque a principal barreira ao alcance da terapia específica é a obtenção do diagnóstico correto da doença. O padrão-ouro para o diagnóstico é o teste de Filipin, como análise complementar podem ser feitos testes genéticos moleculares (ANDRADE; COELHO, 2012; PATTERSON et al., 2012).

Associado à sintomatologia clínica, o teste de Filipin compõe o diagnóstico bioquímico NPC cuja análise é realizada por meio do teste em fibroblastos cultivados em meio enriquecido com LDL (*Low Density Lipoproteins).* Seu resultado, quando positivo para NPC, apresenta *intenso* padrão de fluorescência concentrado ao redor

do núcleo das células condizentes com o acúmulo de colesterol não-esterificado. No entanto, uma pequena parcela de pacientes referidos com quadro clínico NPC apresenta resultados falso-negativos ou inconclusivos, o que torna difícil a confirmação da doença. Para esses pacientes, outros ensaios bioquímicos e moleculares são necessários com vistas à conclusão do diagnóstico (ANDRADE; COELHO, 2012; LEDVINOVÁ; ELLEDER, 1993). Devido à complexidade e aos custos relacionados à análise diagnóstica, infere-se que sejam necessários centros de referências com profissionais treinados, fato este que torna mais problemático o diagnóstico da doença (PATTERSON et al., 2013).

Assim, a taxa de difusão considerada para o cenário alternativo 1 foi de 100% da demanda aferida, ou seja, pressupôs-se que todos os indivíduos migrariam para o SUS a partir da incorporação da tecnologia no sistema. Para o cenário alternativo 2, baseou-se na estimativa realizada pela INTERFARMA (2013) de que 50% da demanda epidemiológica terá acesso ao medicamento. Como não há precisão de quanto tempo levará para que todos esses indivíduos tenham acesso efetivo ao medicamento pelo SUS, optou-se por construir o cenário alternativo 2 no primeiro ano com os indivíduos que já estão sendo tratados (n=58) e os demais 42 pacientes (para completar os 50% da demanda epidemiológica) serão alocados proporcionalmente nos dois anos seguintes do horizonte temporal (2º ano, n= 79; 3º ano, n= 100).

Tabela 2 - Delimitação dos cenários adotados para análise de impacto orçamentário incremental

Cenários	Definição	Fonte bibliográfica
Referência	100% demanda judicial	CONJUR, 2011
Alternativo 1	100 % demanda aferida	INTERFARMA, 2013
Alternativo 2	50% demanda epidemiológica ao final do 3º ano do horizonte temporal	INTERFARMA, 2013

Fonte: Elaborada pelo autor

Para delimitação da população de interesse foram utilizados dois métodos descritos nas diretrizes metodológicas do MS. O método de demanda aferida (cenário alternativo 1) – *claims data-based* model (diretrizes canadenses) (MARSHALL et al., 2008) ou *market share approach* (diretrizes australianas) (AUSTRÁLIA, 2006) – configura-se com uma previsão da população de interesse

baseada em registros já existentes de fontes do setor público ou do privado, sendo que essa pode ter sido aferida, por exemplo, pelo uso do número histórico de pedidos de reembolso de determinada tecnologia. O método de demanda epidemiológica (cenário alternativo 2) corresponde a uma estimativa baseada em dados epidemiológicos. Ou seja, refere-se ao percentual de indivíduos da população brasileira que é acometido por NPC segundo cálculos da prevalência e/ou incidência da doença (BRASIL, 2012b; FERREIRA-DA-SILVA et al., 2012).

O método epidemiológico tem como prerrogativa estimar de forma mais abrangente os possíveis indivíduos elegíveis para tratamento da doença. Isto porque o cálculo é baseado em dados estatísticos e em estimativas de parâmetros epidemiológicos, de modo que o número de indivíduos contabilizados é geralmente maior do que aquele relacionado com uma estimativa oficial (demanda aferida), seja pela dificuldade no diagnóstico da doença, seja pela subnotificação dela (BRASIL, 2012b; FERREIRA-DA-SILVA et al., 2012).

Tanto o ajuste para a taxa de inflação quanto o para a taxa de desconto não serão considerados nas simulações da AIO, visto que estes não são recomendados pelas diretrizes do MS em projeções futuras, pois o horizonte temporal admitido na análise é curto e o valor obtido no cálculo do IO é relacionado a valor presente utilizado nas estimativas orçamentárias de um determinado gestor (BRASIL, 2012b; WICHMANN; SILVA, 2012). Porém, como os dados do cenário de referência são do ano de 2011 e a fim de atualizá-los para o panorama econômico do ano de 2013, assumiu-se taxa de inflação de 2,44%; obtida a partir da comparação dos preços da lista CMED (ICMS 18%) do miglustate entre os anos de 2011 e de 2013.

Tabela 3– Análise dos preços regulados, nos anos de 2011 e 2013, pela Câmera de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da tecnologia miglustate para fins de cálculo da taxa de inflação

ANO	Preço CMED ICMS 18% (miglustate)	Porcentagem de aumento (%)
2011	R$ 17.545,90	-
2013	R$ 17.974,55	2,44%

Fonte: Elaborada pelo autor

Para estimar o custo de comercialização do tratamento para NPC com a tecnologia miglustate – cápsula gelatinosa 100 mg caixa com 90 comprimidos – foi

utilizado preço pago pelo Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde para compra centralizada do medicamento (DAF/ MS).

O custo do tratamento considerado nesta AIOI mensurou apenas os valores relacionados à intervenção (miglustate). Optou-se por esse racional visto que i) não há na literatura evidências estatisticamente significativas que discriminem uma eventual redução dos custos do tratamento entre os pacientes (intervenção VS convencional) (IMRIE et al., 2009); e, sobretudo, porque ii) a análise refere-se ao cálculo do impacto orçamentário incremental, logo os custos das medidas de suporte para NPC são anulados pois os pacientes que receberam o miglustate não abandonam a terapia convencional (PATTERSON et al., 2013). Sendo assim, para efeito de cálculo foi considera posologia sugerida na tabela 1.

Os resultados obtidos a partir dessa análise serão sumarizados quanto às informações de: custo de comercialização da tecnologia no Brasil; custo médio anual do tratamento por paciente NPC; demarcação dos cenários adotados; estimativa do impacto orçamentário incremental na perspectiva do ente federal (MS).

5 RESULTADOS

5.1 Parecer Técnico-Científico

A partir dos descritores utilizados para a realização do levantamento bibliográfico deste estudo, os seguintes resultados foram obtidos os quais são representados no quadro 3:

Quadro 03 – Resultado da busca em bases de dados eletrônicas

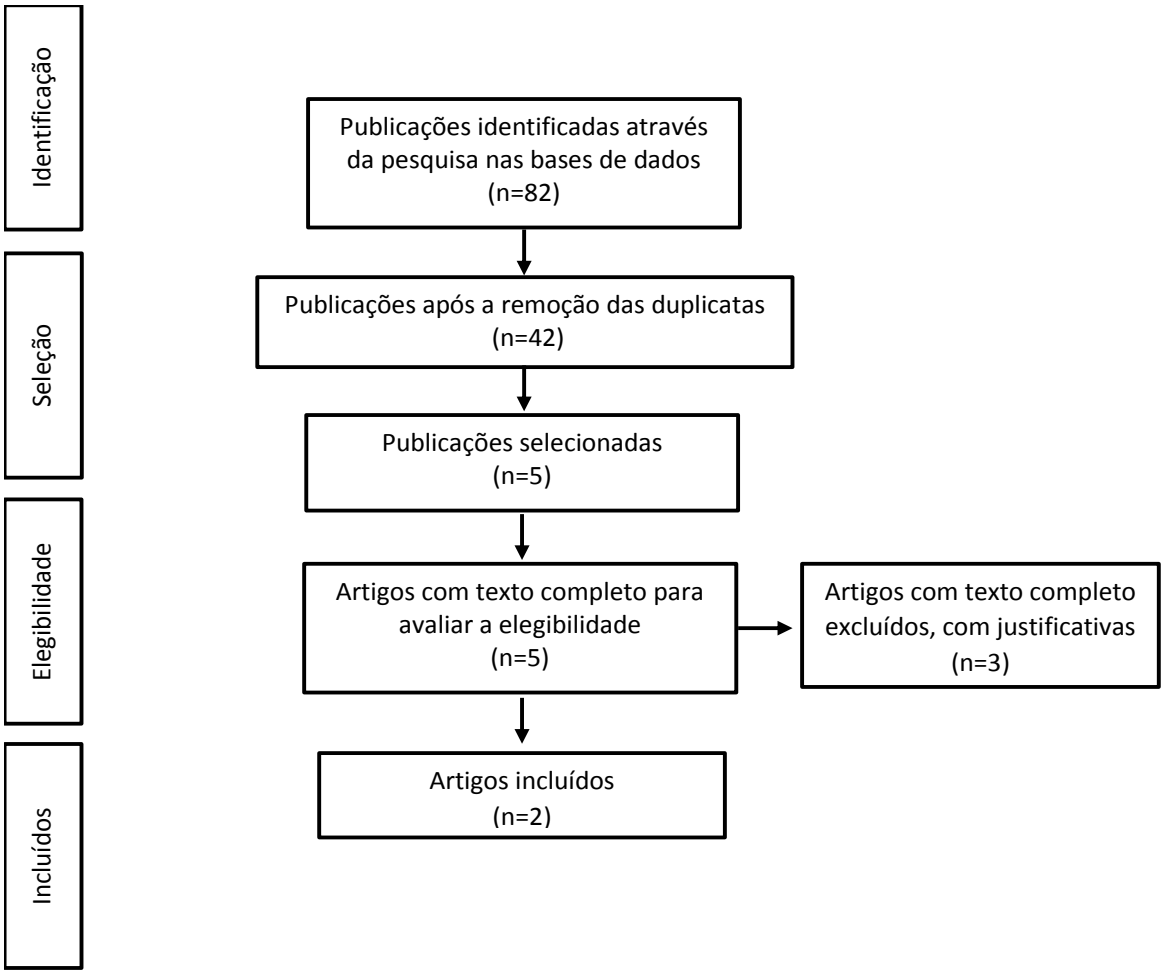
Base de Dados	**Estratégia de Busca**	**Resultados**	**Estudos selecionados após a leitura do título e resumo**	**Estudos incluídos após leitura na íntegra**
Medline via PubMed	("Niemann-Pick Diseases"[Mesh]) OR "NiemannPick Disease, Type C"[Mesh]) AND ("miglustat" [Supplementary Concept] OR "Zavesca")	37	5	2
LILACS (via Bireme)	(tw:(niemann-pick type c)) AND (tw:(miglustat) OR (tw:(zavesca))	42	5	2
Cochrane Library (via Bireme)	Niemann-pick and disease and (miglustat or Zavesca)	2	2	1
NationalGuidelineClearinghous	Niemann-pick disease	0	0	0
Centre for Review and Dissiemination (CRD)	Niemann-pick disease and (miglustat or Zavesca)	2	1	0
Total de estudos		82	13	5

Fonte: Elaborada pelo autor

Foram identificados 82 publicações por meio de pesquisa nas bases de dados. Após a remoção das duplicatas restaram 42 artigos; destes, 5 foram elegidos

para leitura na íntegra dos quais 3 foram excluídos com justificativa segundo os critérios de exclusão. Dessa forma, incluíram-se 2 artigos neste PTC.

Figura 1 – Fluxograma que demonstra a seleção dos estudos



Fonte: Elaborada pelo autor

No Medline, foram selecionados cinco estudos: uma revisão sistemática (RS) (WALTERFANG et al., 2012); um ensaio clínico randomizado (ECR) (PATTERSON et al., 2007); um ensaio clínico (WRAITH et al., 2010); uma coorte prospectiva internacional (PATTERSON et al., 2013); um *guideline* (PATTERSON et al., 2012).

A RS (WALTERFANG et al, 2012) encontrada avaliou a disfagia como fator de risco para mortalidade na doença de NPC e relatou os desfechos obtidos a partir da terapia com a tecnologia miglustate em paciente com NPC e os de outras doenças raras que também apresentam esse sintoma. O principal desfecho avaliado foi a expectativa de vida do paciente. Este estudo foi incluído, visto que seu escopo está contido na pergunta inicial deste PTC.

O ECR, aberto, (PATTERSON et al., 2007) localizado teve como objetivo avaliar o efeito da terapia com miglustate para indivíduos (n=29) com NPC – adulto, adolescente e pediátrico – durante um período de 24 meses. Os resultados obtidos foram dos 12 primeiros meses. O desfecho primário avaliado foi a velocidade dos movimentos oculares sacádicos horizontais (MOSH). Esse estudo foi incluído, uma vez que abrange a pergunta delineada neste estudo.

O ensaio clínico (WRAITH et al., 2010) selecionado corresponde ao estudo conduzido após o término dos 12 primeiros meses do ECR (PATTERSON et al., 2007). Para os pacientes que finalizaram a primeira parte, randomizada, (n=21) foi permitido dar continuidade ao tratamento em uma fase de extensão não randomizada e aberta. A condução seguiu da seguinte forma: pacientes da etapa randomizada que receberam a intervenção – miglustate – continuaram a terapia; já aqueles que foram alocados no grupo controle que receberam o tratamento convencional na etapa randomizada iniciaram regime farmacoterapêutico com o miglustate. Esse estudo não foi incluído, porque apesar de abranger a pergunta do PTC, seu desenho não garante o melhor nível de evidência dos resultados alcançados.

A coorte (PATTERSON et al., 2013) foi desenhada como estudo prospectivo (n=163) que relata dados internacionais da Austrália, do Canadá, de países europeus e do Brasil. Visou apresentar registros internacionais atuais de centro de pesquisas quanto ao cenário da prática clínica para o tratamento de pacientes com NPC. Também foi descrito a história natural da doença e sua trajetória clínica. Os dados foram coletados a partir de setembro de 2009. O estudo não foi incluído, pois seu principal objetivo foi descrição da doença e o cenário da prática clínica, não havendo análise quanto à tecnologia miglustate. Portanto, não alcança a pergunta base desta análise.

O *guideline* (PATTERSON et al., 2012) representa uma atualização da primeira recomendação internacional para o manejo clínico da doença NPC em paciente adultos e pediátricos. Essa diretriz reuniu o consenso de *experts* da área para métodos de diagnóstico e de monitoramento e para tratamento da doença, sendo o tratamento específico com miglustate reavaliado. O título não foi incluído neste estudo porque as recomendações são baseadas primordialmente em opiniões de especialistas, cuja qualidade da evidência científica é a menor (5D) segundo a classificação *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (OXFORD, 2008).

Foram localizados e selecionados 5 estudos no sistema de busca eletrônico do LILACS: (PATTERSON et al., 2007; PATTERSON et al., 2012; PATTERSON et al., 2013; WALTERFANG et al., 2012; WRAITH et al., 2010) os quais são os mesmos anteriormente elegidos na busca do Medline. Levantamento realizado na base The Cochrane Library selecionou 2 referências (PATTERSON et al., 2007; WRAITH et al., 2010), entretanto, estas haviam sido anteriormente selecionadas entre os estudos da base Medline. No CRD (*Centre for Review and Dissiemination)* um documento foi escolhido (ESPANHA, 2009), todavia essa é uma recomendação da agência espanhola de ATS. Portanto, essa diretriz será citada nas recomendações internacionais. O fluxo de seleção dos artigos está representado pela figura 1.

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada, utilizou-se o modelo proposto por Guyatt e colaboradores adaptado para Ensaio Clínico Randomizado (ECR) e Revisão Sistemática (RS) (GUYATT; RENNIE, 2006) (BRASIL, 2011d). O ECR incluído neste estudo (PATTERSON et al., 2007) apresenta intensidade “2B” para as recomendações, de acordo com os níveis de evidência estabelecidos pelo *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (2013). O resultado da avaliação da qualidade da evidência é descrito nos quadros 4 e 5.

Quadro 4 - Resultado da avaliação da qualidade do ensaio clínico incluído

Parâmetros	**PATTERSON et al., 2007**
O estudo foi randomizado?	Sim
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	Não descrito
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Sim
O estudo foi cego?	Sim
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim
As perdas foram significativas?	Não
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Não foi apresentado IC 95% e valor de P para todos os desfechos analisados
Os pacientes de estudos são semelhantes aos de interesse?	Sim

Os desfechos apresentados pelo estudo são relevantes clinicamente?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim

Fonte: Elaborada pelo autor

Quadro 5 - Resultado da avaliação da qualidade de revisão sistemática

Parâmetros	WATERFANG et al., 2012
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Não houve descrição clara da estratégia de busca utilizada para a localização dos estudos incluídos
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Foram incluídos três estudos de coorte e um ensaio clínico randomizado
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/ exposição?	O valor de p foi apresentado apenas para mortalidade
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim

Fonte: Elaborada pelo autor

Os resultados dos estudos incluídos encontram-se descritos no quadro 6.

Quadro 6 - Resultados dos estudos incluídos

Estudos	Tipo de estudo/ população	Parâmetros	Resultados (IC 95%)
PATTERSON et al., 2007	ECR, cego n= 41 Intervenção - miglustate	MOSH-α: velocidade	Miglustate *vs* Convencional -0,431 *vs* +0,74 ms/deg ms/ deg resultado a favor da intervenção

	Comparador – Terapia convencional Duração média do tratamento: 1 ano Seguimento12 meses		IC95% -1,349 até -0,088, p= 0,028
		MOSH-β: (a) capacidade de deglutição; (b) acuidade auditiva; (c) ambulação; (d) cognição.	De maneira geral, houve aumento no MOSH-β em ambos os grupos, porém no grupo da intervenção esse aumento foi menor. Não houve diferença significativa entre os grupos. (-0,722, IC 95% -7,781 até 6,337; p= 0,834). (a) biscoito foi o alimento de maior dificuldade de deglutição e a diferença entre os grupos foi significativa p= 0,044 a favor da intervenção; (b) 1 paciente a mais do grupo da intervenção teve boa avaliação auditiva no exame final e 2 (22%) do controle tiveram capacidade auditiva anormal; (c) -0,715, IC 95% 1,438 até 0,007, p = 0,052 não houve diferença estatística entre os grupos analisados; (d) +1,2 vs -0,3 p= 0,165, resultado não foi estatisticamente significativo
Limitações: O estudo não relata medidas de precisão para todos os desfechos analisados; pequeno número de indivíduos amostrados; o estudo não deixou explicito se os pacientes foram alocados de maneira sigilosa.			
WATERFANG et al, 2012	Revisão sistemática n = 187 Incluídos três estudos coorte e um ECR	Mortalidade em pacientes com NPC	Total (4 estudos): - controle: coorte francesa (n=97) - intervenção: ECR (n=25); coorte italiana (n=4); coorte (n=61)

	A intervenção foi avaliada por meio dos resultados obtidos pelo ECR e as coortes que acompanharam o uso do miglustate; *follow-up* dos estudos variou de 1 mês a 5 anos		Miglustate (n= 90) vs tratamento convencional (n=97) Modelação de risco proporcional Cox após ajuste de idade o resultado encontrado não tem significância estatística (p = 0,34; *hazard ratio* [IC 95%] para tratados e não tratados, 0,56; 0,17-1,86) para tratados e não tratados. Análise Kaplan-Meier com teste de *log-rank* univariada identificou uma diferença significativa na mortalidade entre os grupos tratados e não tratados (p = 0,044).
Limitação. Quanto à avaliação do desfecho disfagia, devido à subjetividade da análise e a barreira à comparação entre os desfechos obtidos nas diferentes faixas etárias da doença, é uma consequência da heterogeneidade de NPC. Cita também possíveis vieses atribuídos aos estudos incluídos e limitações quanto aos dados utilizados para análise de sobrevivência dos pacientes. Não há medidas de precisão para todos os desfechos analisados. Não há medidas de associação entre o desfecho clínico analisado e o uso do medicamento miglustate. As estratégias de buscas realizadas para o levantamento bibliográfico não são descritas. A análise para se obter eventuais diferença na mortalidade entre a intervenção (miglustate) e o controle (terapia convencional) baseou-se em comparação inapropriada, visto que se utilizou uma coorte francesa como controle e, como intervenção, um ensaio clínico e duas outras coortes (miglustate) para mensurar o desfecho de mortalidade. Comparar estudos com diferentes desenhos (coorte e ensaio clínico) não confere validade aos resultados obtidos. Assim, os resultados de mortalidade desta revisão sistemática não apresentam robustez científica.			

Fonte: Elaborada pelo autor

O estudo (PATTERSON et al., 2012) avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da tecnologia miglustate para NPC em indivíduos com 12 anos ou mais e pediátricos (4-11 anos). Os pacientes considerados elegíveis e incluídos no ensaio clínico apresentavam NPC confirmada por diagnóstico bioquímico, teste de Filipin (padrão-ouro) (ANDRADE; COELHO, 2012), associado à sintomatologia

clínica e outros teste físicos. Os principais critérios de exclusão do ECR foram: quadro de diarreia clinicamente significativo (mais de três evacuações líquidas por dia por mais de sete dias) sem causa definida dentro de 3 meses no período que antecedeu a inscrição no estudo, distúrbios gastrointestinais significativos ou outras doenças intercorrentes (PATTERSON et al., 2012).

Pacientes com 12 anos ou mais foram distribuídos aleatoriamente – sem estratificação da amostra – em uma razão de 2:1 para tecnologia miglustate. A dose administrada foi 200 mg por via oral três vezes ao dia com *follow*-up de 12 meses – sendo a dose dos pacientes pediátrico ajustada conforme cálculo da área de superfície corpórea. Como comparador foi adotado o tratamento padrão de terapia farmacológica, fisioterapêutica, fonoaudióloga e ocupacional. Vale ressalta que os dois grupos também receberam outras medicações durante o estudo, relacionadas ao tratamento convencional (PATTERSON et al., 2012).

Uma vez que não há tratamento modificador da doença disponível, até a presente data, o estudo foi adequadamente desenhado quanto à farmacoterapia, porém não há descrições claras se os pacientes foram alocados de forma sigilosa para a condução do ensaio. No decorrer do estudo, os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados, logo a análise foi por intenção de tratar. Avaliação de todos os pacientes transcorreu uma semana após o início da terapia com miglustate e, posteriormente, mensalmente. Nelas, somente os avaliadores eram cegos (PATTERSON et al., 2012).

O tamanho amostral (n=41) não partiu de uma base de cálculo. As razões alegadas pelo autor para essa limitação foram dificuldades para obtenção de dados e número limitado de potenciais participantes do estudo. Assim, foram formados dois grupos: (a) paciente com 12 anos ou mais e (b) pediátricos, sendo 29 pacientes adultos (intervenção, n= 20) e 12 pediátricos (intervenção, n=12). Os *endpoints* avaliados são os principais marcadores da doença (PATTERSON et al., 2012).

Como desfecho primário foi observado velocidade dos movimentos oculares sacádicos horizontais (MOSH-α), cujo resultado reflete o grau de comprometimento do tronco cerebral em pacientes com NPC. Outro biomarcador avaliado foi MOSH-β relacionado com capacidade de deglutição, acuidade auditiva, ambulação e cognição. As estimativas de precisão dos resultados obtidos não foram apresentadas para todos os parâmetros. Foi adotado nível de significância $\alpha = 0,05$. Não houve diferença entre os dois grupos comparados (p=0,091). Os dois *outcomes*

foram avaliados pelos mesmos pesquisadores que permaneceram cegos durante o estudo. Quanto ao MOSH-α, o resultado obtido foi favorável à intervenção (miglustate -0,431 ms/ deg vs Convencional +0,74 ms/ deg, p= 0,028, IC95% -1,349 até -0,088). Quanto ao MOSH-β, houve aumento nos dois grupos, sendo o aumento do grupo da intervenção menor do que o do grupo controle. Porém, os resultados obtidos para esse *endpoint* não foram estatisticamente significativo (-0,722, IC 95% 7,781 até 6,337; p= 0,834) (PATTERSON et al., 2012).

Durante a condução do estudo houve perdas, mas essas não foram significativas (20%). No grupo de 12 anos ou mais, saíram três pacientes (dois devido a efeitos adversos e um devido à progressão da doença); já do comparador um paciente saiu para reiniciar outra forma de terapia; no pediátrico, uma criança saiu devido aos efeitos adversos e outra por motivos não especificados. Os efeitos adversos mais frequentes associados ao uso do miglustate foram: diarreia (17/20; 85%), flatulências (14/20; 70%), perda de peso (13/20; 65%), dor abdominal (10/20; 50%), dor de cabeça, tremor e náusea. Esses eventos reduziram ao longo do tempo. No braço dos pacientes sob uso da terapia padrão, houve relato apenas da ocorrência de diarreia (4/9; 44%), conforme sumarizado pela tabela 4. Os efeitos gastrointestinais foram menos frequentes nas crianças quando comparados ao grupo da intervenção dos adultos (PATTERSON et al., 2012).

Tabela 4 - Efeitos adversos causados pelo uso da tecnologia miglustate em pacientes com NPC

Efeitos adversos	**Intervenção (n=20)**	**Tratamento padrão (n=9)**
Número de paciente com pelo menos um efeito adverso durante o tratamento	20 (100%)	12 (100%)
Diarreia	17 (85%)	4 (44%)
Flatulência	14 (70%)	0
Perda de peso	13 (65%)	0
Dor abdominal	10 (50%)	0
Dor de cabeça	9 (45%)	3 (33%)
Tremor	8 (40%)	2 (22%)
Náusea	7 (35%)	0
Nasofaringite	7 (35%)	3 (33%)
Fadiga	7 (35%)	0

Vômito	6 (30%)	0
Insônia	6 (30%)	0
Marcha espática	5 (25%)	0
Perda de apetite	5 (25%)	0
Depressão	4 (20%)	0
Agravo do tremor	5 (25%)	0
Parestesia	4 (20%)	0
Disfagia	4 (20%)	0
Distensão abdominal	4 (20%)	0
Laceração	4 (20%)	0
Marcha anormal	0	4 (44%)
Tontura	0	3 (33%)
Queda	0	2 (22%)
Dor nos membros	0	2 (22%)
Ptose palpebral	0	2 (22%)
Surdez	0	2 (22%)

Fonte: PATTERSON et al., 2012

Portanto, o estudo fornece evidências de que o tratamento farmacológico pode ser favorável ao curso da NPC. A terapia com miglustate melhorou ou estabilizou MOSH-α em ambos os grupos de análise (> 12 anos e pediátricos). Os resultados obtidos para o MOSH-β não foram estatisticamente significativos. A posologia adotada – 200 mg três vezes ao dia para pacientes adultos e ajustada para a pacientes pediátricos conforme a superfície corporal (m^2) – durante o estudo foi bem tolerada pelos pacientes com NPC (PATTERSON et al., 2012).

Potenciais conflitos de interesse foram relados, haja vista que o estudo foi financiado pela indústria Actelion Pharmaceuticals LTDA.

O estudo (WALTERFANG et al., 2012) apresentou dois objetivos, o primeiro deles visou descrever os resultados obtidos a partir de uma revisão sistemática referente aos dados sobre broncopneumonia ou pneumonia por aspiração como causa de morte e também a ocorrência de disfagia em NPC e outras doenças neurodegenerativas. O segundo teve como finalidade analisar se há correlação entre disfagia, aspiração, pneumonia e mortalidade com vistas à avalição do possível efeito na vida dos pacientes com NPC que utilizam a tecnologia miglustate.

A revisão sistemática se baseou em cinco perguntas explícitas, sensíveis e estruturadas com os respectivos descritores: (a) NP-C, mortality, cause of death; (b) mortality, neurodegenerative disease *[Huntington's chorea, Parkinson's disease [PD], amyotrophic lateral sclerosis [ALS], multiple sclerosis [MSc], Alzheimer's disease [AD], fronto temporal dementia [FTD], Wilson's disease, olivopontocerebellar atrophy [OPCA], progressive supranuclear palsy [PSP], neuroferritinopathy, motor neurone disease (MND), neuromuscular disease and epilepsy]; (c) swallowing, dysphagia, neurodegenerative disease*, NP-C; (d) swallowing, dysphagia, aspiration pneumonia, neurodegenerative disease*, NP-C, stroke, traumatic brain injury; (e) death, cause of death, mortality, aspiration pneumonia, neurodegenerative disease*, NP-C, stroke, traumatic brain injury. Porém, a busca por estudos relevantes não foi apresentada de forma completa e detalhada (WALTERFANG et al., 2012).

Para identificar o efeito do miglustate na sobrevida dos pacientes foram feitas análises estatísticas longitudinais baseadas em quatro estudos, sendo o grupo controle representado por uma coorte francesa (n=97); e a intervenção composta por três estudos – um ECR (n=25), uma coorte italiana (n=4) e uma coorte retrospectiva observacional (n=61) –, perfazendo um total de 90 pacientes. Para alcançar o melhor nível de evidência científica, o desenho dessa revisão sistemática deveria ter considerado apenas ensaios clínicos randomizados - nível 1A (*Oxford*). Por terem sido incluídos estudos com diferentes desenhos não é assegurada a robustez dos resultados por ela obtidos (WALTERFANG et al., 2012).

A idade do paciente no início das manifestações neurológicas tem forte influência na gravidade, na progressão e no prognóstico da NPC, por isto a análise de sobrevida foi realizada com base em subgrupos de pacientes categorizados por idade do início dos sintomas neurológicos. Para o grupo tratado com miglustate, a análise foi baseada a partir do início da terapia – esses dados não estavam disponíveis para muitos pacientes –; já as de pacientes não tratados foram baseados no período de início das manifestações neurológicas – a maioria dos pacientes tinha esses dados disponíveis (WALTERFANG et al., 2012).

Após essa etapa, a sobrevida dos pacientes foi comparada ao resultado global obtido para o grupo da intervenção e do controle. Essas análises foram baseadas em análise univariada (Kaplan-Meier), cujo teste *log-rank* avalia a sobrevivência ao longo do tempo, e em métodos multivariados, cuja finalidade foi fornecer estimativas do risco global de mortalidade por grupo de tratamento e de

acordo com a idade do paciente. A análise Kaplan-Meier identificou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os grupos tratados e não tratados (p = 0,044). Porém, a modelação de risco proporcional Cox após ajuste de idade não teve resultado estatisticamente significante (p = 0,34; *hazard ratio* [IC 95%] para tratados e não tratados, 0,56; 0,17- 1,86). Não foram relatadas medidas de precisão para a disfagia e os resultados da segurança do medicamento (WALTERFANG et al., 2012).

O principal desfecho analisado a partir do uso do miglustate na RS foi a mortalidade, sendo a disfagia tratada apenas em termos epidemiológicos. No entanto, a RS indica, com base no julgamento clínico, que com o uso do medicamento há melhora no prognóstico de um número considerável de pacientes com disfagia e, como consequência, estabilização da evolução clínica da doença. Devido a essa constatação ser baseada apenas em opinião de especialistas, os resultados relacionados com esse desfecho (disfagia) não foram considerados neste TCC (WALTERFANG et al., 2012).

Quanto aos dados referentes à segurança, a RS relatou que, em geral, o medicamento é bem tolerado nos pacientes com NPC, porém, a segurança e o perfil de tolerabilidade são afetados quando há o uso concomitante com outras drogas o que pode impactar na eficiência clínica do tratamento. Assim, como em paciente com DG1, que fazem uso desse mesmo medicamento, o principal efeito adverso constatado com seu uso foram os de natureza gastrointestinais, como: diarreia, flatulência, desconforto abdominal com intensidade leve a moderado. Esses efeitos ocorreram principalmente nas primeiras semanas, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento (WALTERFANG et al., 2012).

Potenciais conflitos de interesse foram relados, haja vista que o estudo foi financiado pela indústria Actelion Pharmaceuticals LTDA.

Com relação ao cenário internacional, em 2009, a agência reguladora europeia (EMA) autorizou o registro do medicamento miglustate para o tratamento das manifestações neurológicas progressivas em pacientes adultos e pediátricos com NPC. Em 2010, a agência de ATS espanhola (ESPANHA) publicou recomendação para uso excepcional dessa tecnologia em indivíduos com NPC que apresentam manifestações neurológicas e ressaltou a necessidade da continuidade das pesquisas clínicas para maior robustez dos resultados alcançados. Em contraste, as agências de ATS da Austrália (PBAC), do Canadá (CADTH) e da

Inglaterra (NICE) não recomendam TRS com miglustate para pacientes NPC (THE CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE, 2004; PBAC MEETING, 2010; SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM, 2010).

Atualmente, o programa de assistência farmacêutica do SUS dispensa a tecnologia miglustate – segundo PCDT (BRASIL, 2011c) – para paciente com DG1 que apresentam sintomas leves a moderados, cujo tratamento de TRE é considerado inadequado. Porém, o acesso não é estendido aos pacientes com NPC, pois a doença não está contida em nenhum protocolo clínico do MS conforme Portaria nº 244, de 28 de fevereiro de 2012 (BRASIL, 2012d). A possibilidade de fornecimento desse medicamento para a indicação foi avaliada quanto aos benefícios em termos de estabilização da progressão das manifestações neurológicas em pacientes NPC.

5.2 Análise de impacto orçamentário incremental

Para estimar o custo de comercialização do tratamento para NPC com miglustate, considerou-se o preço atualmente pago pelo DAF/ MS para compra dessa tecnologia de R$ 111,00 por unidade – R$ 9.990,00 por caixa com 90 cápsulas. Esse valor corresponde a 55,58% do Preço Fábrica ICMS 18% indicado pela lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – atualizada no dia 21 de outubro de 2013, conforme indicado pela tabela 5 (BRASIIL, 2013a).

Tabela 5 – Caracterização miglustate no mercado de medicamentos brasileiro: laboratório produtor, apresentação farmacêutica, Preço Fábrica (PF) 18 % e Preço Máximo ao Consumidor (PMC) 18%

Princípio Ativo	Laboratório	Produto	Apresentação	PF 18%	PMC 18%
miglustate	Actelion LTDA	Zavesca®	100 mg cap gel x 90 caps	R$17.974,55	R$ 24.847,32

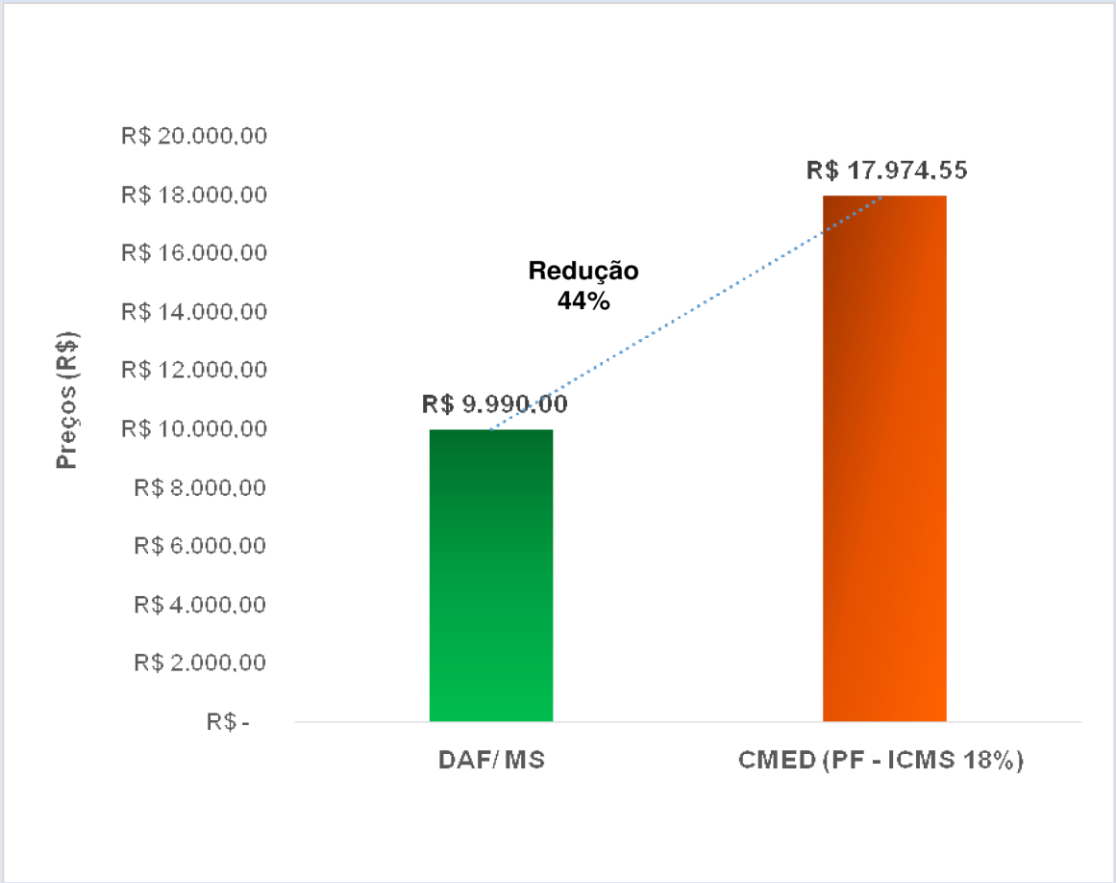
Fonte: CMED, 2013

A partir desses dados, é possível constatar que, por meio da compra centralizada da tecnologia, o DAF/ MS alcançou uma redução de 44% dos custos para tratamento por caixa do medicamento (90 cápsulas), somando R$ 9.990,00 por

paciente com relação ao preço CMED, conforme ilustrado pelo gráfico 1 (BRASIL, 2013a).

A fim de se verificar se há economia a partir de compras centralizadas pelo DAF/ MS, realizou-se comparativos de preços entre valores pagos pelo governo federal e aqueles desembolsados pelos gestores estaduais. Para tanto, foi calculada a média ponderada dos preços praticados em compras realizadas em três entes federativos de janeiro de 2010 até outubro de 2013, as quais foram obtidas por meio do sistema de informação do MS, o Banco de Preços em Saúde (BPS) (BRASIL, 2013c). Como resultado, obteve-se que o preço médio ponderado (PMP) referente às compras realizadas pelos governos estaduais do Mato Grosso, Rio Grande do Sul e Bahia entre os anos de 2011 e de 2012 foi de R$ 149,04 por unidade – R$ R$ 13.413,60 por caixa com 90 unidades –; assim, há economia de 26% nas compras do governo federal, a qual foi provavelmente gerada por acordo proveniente para compra centralizada, conforme representado pela tabela 6 (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013c).

Gráfico 1 – Preço desembolsado pelo DAF/MS *vs* Preço CMED - ICMS 18%



Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 6 – Banco de Preços em Saúde: miglustate

Descrição	Qtd itens comprados	Preço unitário	Média de preço ponderado	Data compra	Data inserção	Nome instituição
Miglustate cap gel, 100 mg	6.480	R$143,51	R$143,51	12/04/2011	22/07/2011	Governo do estado de Mato Grosso
Miglustate cap gel, 100 mg	21.600	R$150,11	R$150,11	21/09/2012	27/09/2012	Secretaria estadual de saude/ Rio Grande do Sul
Miglustatecap gel, 100 mg	12.150	R$150,11	R$150,11	13/05/2012	15/06/2012	Secretaria estadual de saude/Bahia

Fonte: BPS, acesso out 2013

Neste contexto, o custo médio anual do tratamento de paciente NPC categorizados como jovens/ adultos, considerando-se o preço desembolsado pelo DAF/ MS, é de R$ 243.090,00 por ano de tratamento, seguindo a posologia indicada para esse grupo etário com NPC na bula aprovada pela EMA (Europa) e na utilizada no ECR, a qual corresponde a 200mg três vezes ao dia, conforme representado na tabela 7 (EUROPEAN MEDICAL AGENCY, 2009; PATTERSON *et al*, 2007).

Tabela 7 - Custo médio anual do tratamento com miglustate para pacientes adultos/ jovens com NPC

Medicamento	Regime de tratamento	Nº comprimidos/ dia	Preço DAF/ MS	Custo tratamento/ paciente/ ano
miglustate	200 mg 3x ao dia	6	R$ 111,00	R$ 243.090,00

Fonte: Elaborada pelo autor

A partir das evidências levantadas, realizou-se a demarcação dos cenários adotados para AIO. Assumiu-se como cenário de referência o valor gasto para o cumprimento de ações judiciais a nível federal, cujo valor no ano de 2011 foi de R$ 2,051 milhões (valor ajustado pelo aumento do preço regulado CMED entre 2011 e 2013). Valor que corresponde a 1,01% do montante despendido nesse ano com processos judiciais de cumprimento de ações impetradas visando à garantia do acesso aos medicamentos não disponibilizados pelo sistema de saúde para esses indivíduos (CONSULTORIA JURÍDICA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Comparado ao cenário de referência, admitiu-se que, no cenário alternativo 1, 100% da demanda aferida (n=58 indivíduos) (INTERFARMA, 2013) teriam acesso ao miglustate pelo sistema público de saúde, o que resultou em um custo de R$ 25, 52 milhões ao final do horizonte temporal, conforme detalhado pela tabela 8; já para o cenário alternativo 2, pressupôs-se que 50% da demanda epidemiológica (n= 100 indivíduos) (INTERFARMA, 2013) obteriam o medicamento pelo SUS ao final do terceiro ano, totalizando um custo de R$ 34,599 milhões, conforme detalhado pela tabela 9. Para tanto, e considerando que a dose varia conforme a superfície corporal para menores de 12 anos, foram ponderadas as proporções de indivíduos de cada faixa etária conforme indicado por estudo coorte (PATTERSON et al., 2013) (ACTELION PHARMACEUTICALS®, 2009).

Tabela 8 – Cenário Alternativo 1: descrição da composição da população por grupo etário e cálculo dos custos ajustados à dose nas projeções ao longo do horizonte temporal de três anos

Cenário Alternativo 1							
		1º ano		**2º ano**		**3º ano**	
Faixa	**%[1]**	**Nº indiv (prop)**	**Custo (R$)**	**Nº indiv (prop)**	**Custo (R$)**	**Nº indiv (prop)**	**Custo (R$)**
<2 anos	0,11	6	243.090	6	243.090	6	243.090
2 a 6 anos	0,31	18	1.458.540	18	1.458.540	18	1.458.540
6 a 15 anos	0,31	18	2.917.080	18	2.917.080	18	2.917.080
>15 anos	0,27	16	3.889.440	16	3.889.440	16	3.889.440
Total		58	8.508.150,00	58	8.508.150,00	58	8.508.150,00
Horizonte (3 anos) n= 58 indv		R$ 25.524.450,00					

Legenda: 1 Estudo coorte (PATTERSON et al., 2013)

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 9 – Cenário Alternativo 2: descrição da composição da população por grupo etário e cálculo dos custos ajustados à dose nas projeções ao longo do horizonte temporal de três anos

Cenário Alternativo 2							
		1º ano		2º ano		3º ano	
Faixa	%[1]	Nº indiv (prop)	Custo (R$)	Nº indiv (prop)	Custo (R$)	Nº indiv (prop)	Custo (R$)
<2 anos	0,11	6	243.090	9	364.635	11	445.665
2 a 6 anos	0,31	18	1.458.540	24	1.944.720	31	2.511.930
6 a 15 anos	0,31	18	2.917.080	24	3.889.440	31	5.023.860
>15 anos	0,27	16	3.889.440	22	5.347.980	27	6.563.430
Total		58	8.508.150,00	79	11.546.775,00	100	14.544.885,00
Horizonte (3 anos) n=100 indv		R$ 34.599.810,00					

1 Estudo coorte (PATTERSON et al, 2013)

Fonte: Elaborada pelo autor

Tabela 10 – Projeções do custo do tratamento para NPC referente a cada cenário adotado na análise de impacto orçamentário incremental para os anos de 2014, 2015 e 2016

	2014	2015	2016	Total 3 anos
Cenário Referência	R$2.051.591,14	R$2.051.591,14	R$2.051.591,14	R$ 6.154.773,42
Cenário Alternativo 1	R$ 8.508.150,00	R$ 8.508.150,00	R$ 8.508.150,00	R$ 25.524.450,00
Cenário Alternativo 2	R$ 8.508.150,00	R$11.546.775,00	R$ 14.544.885,00	R$ 34.599.810,00

Fonte: Elaborada pelo autor

Dessa forma, se considerado o cenário alternativo 1, cuja hipótese não propõe expansão do acesso à tecnologia caso ela seja incorporada ao SUS, o custo

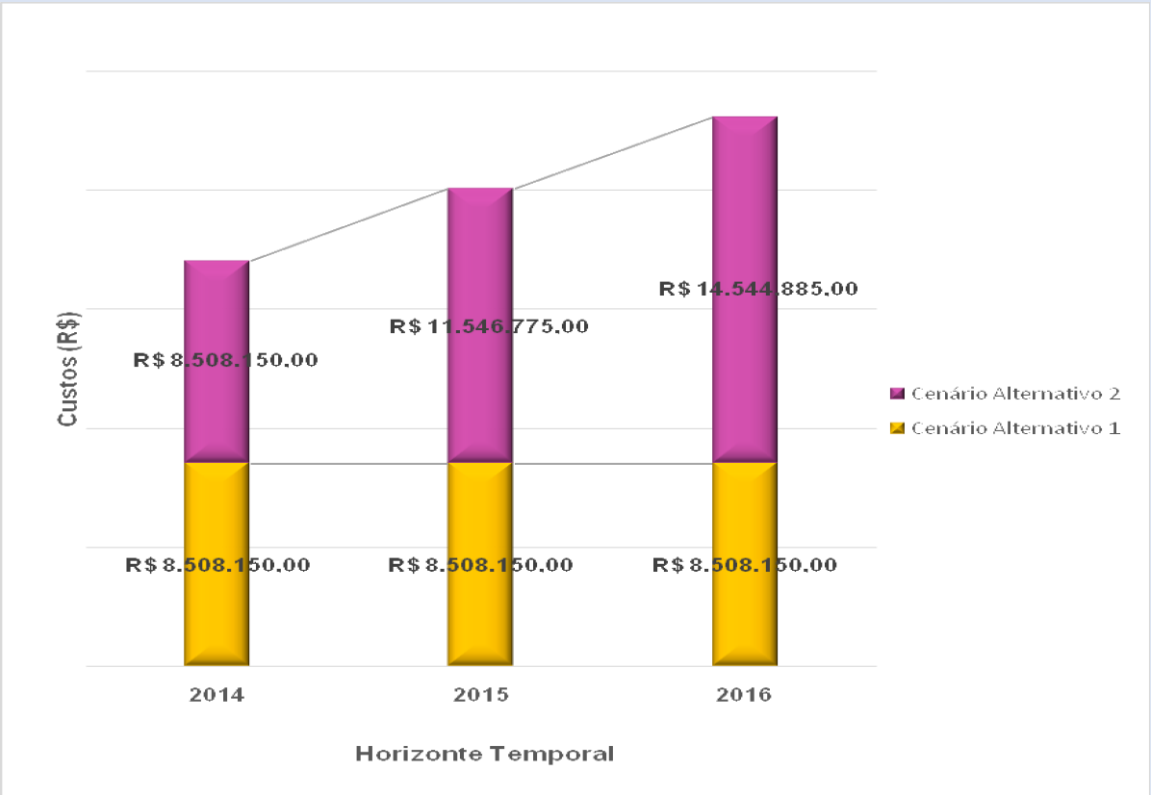
ao final do horizonte temporal será menor do que aquele proposto pelo alternativo 2 que pressupõe que a partir do segundo ano após a incorporação haveria maior alcance dos pacientes NPC ao medicamento, conforme indicado pelo gráfico 2.

Tabela 11 – Definição dos custos ao final do terceiro ano (2016) dos cenários adotados na análise de impacto orçamentário incremental

	Posologia	**Preço Pago DAF/MS**	**Nº indivíduos**	**Custo ao final do terceiro ano**	**Fonte bibliográfica**
Cenário Referência	-	-	-	R$ 6.154.773,42	CONJUR, 2011
Cenário Alternativo 1	200 mg 3x ao dia	R$ 111,00	58	R$ 25.524.450,00	INTERFARMA,2013 PATTERSON et al, 2013
Cenário Alternativo 2	200 mg 3x ao dia	R$ 111,00	100	R$ 34.599.810,00	INTERFARMA,2013 PATTERSON et al, 2013

Fonte: Elaborada pelo autor

Gráfico 2 – Projeções do custo de tratamento ao longo do horizonte temporal de três anos (2014, 2015 e 2016) para os cenários alternativos 1 e 2



Fonte: Elaborada pelo autor

Neste contexto, a AIOI estimou que seria necessária uma reserva de R$19,37 milhões para atender pacientes NPC se considerado o cenário alternativo 1. Conquanto, se a opção for o alternativo 2, esse valor subiria para R$ 28,44milhões nesse mesmo período posto que o número de indivíduos contemplados seria maior.

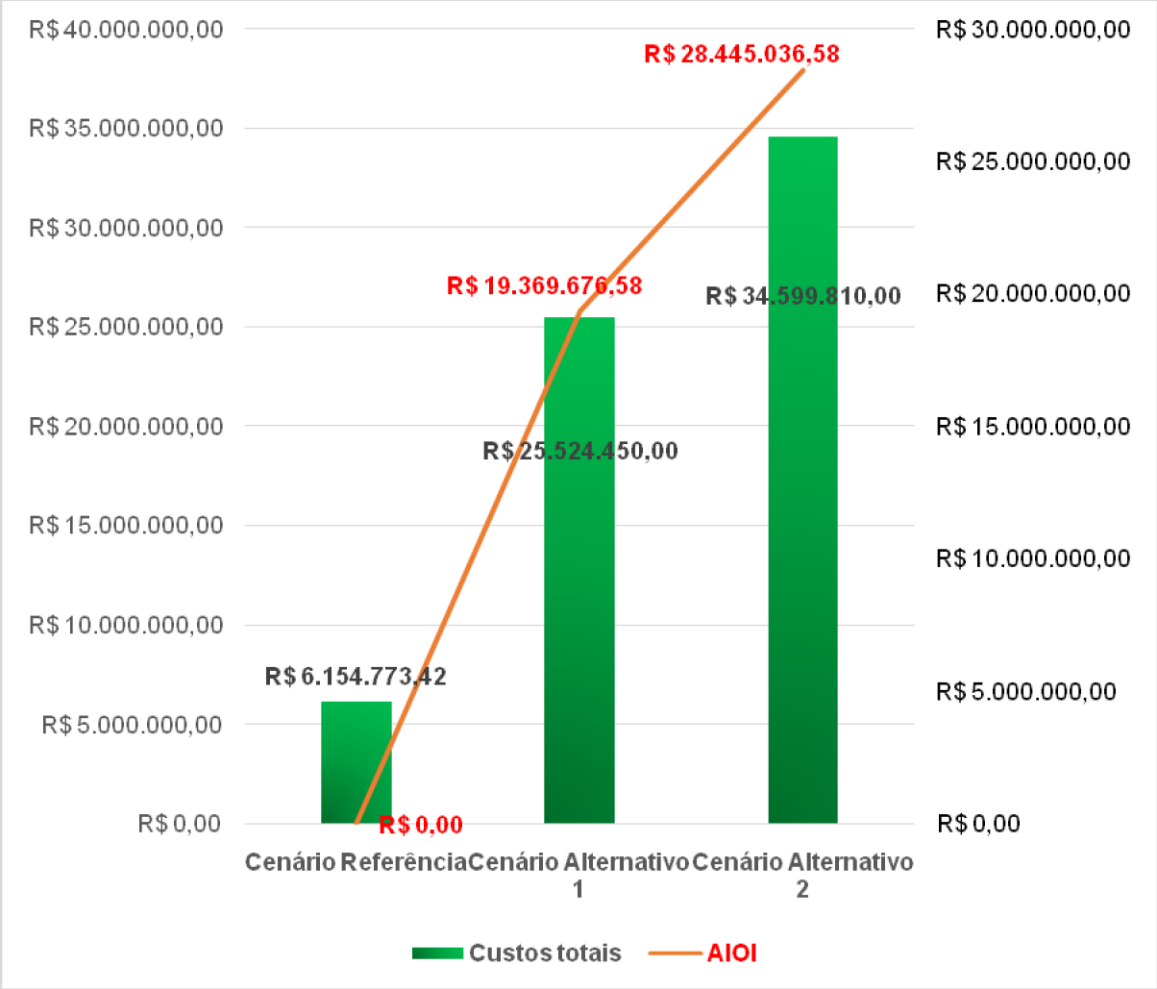
Cenário alternativo 1

$$IOI = (25.524.450,00) - (6.007.996,80)$$
$$\mathbf{IOI = 19.369.676,58 \text{ reais}}$$

Cenário alternativo 2

$$IOI = (R\$\ 34.599.810,00) - (6.007996,80)$$
$$\mathbf{IOI = 28.445.036,58 \text{ reais}}$$

Gráfico 3 – Análise de impacto orçamentário incremental na perspectiva do SUS e custos totais para os cenários de referência, cenários alternativos 1 e 2 ao final do terceiro ano do horizonte temporal (2016)



Fonte: Elaborada pelo autor

À vista disso, cogitar a incorporação do miglustate ao SUS implicaria pressão orçamentária com valores entre R$ 19 milhões e R$ 38 milhões ao MS – mais especificamente à Assistência Farmacêutica em seu Componente Especializado (*Componente Especializado de Assistência Farmacêutico* – CEAF/ MS) – em um horizonte temporal de três anos, conforme ilustrado pelo gráfico 3.

6 DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

O PTC analisou a segurança e a eficácia da tecnologia miglustate em pacientes com NPC em diferentes faixas etárias por meio de dois estudos: ECR (PATTERSON et al., 2012) e RS (WALTERFANG et al., 2012). Os estudos selecionados apresentaram o melhor nível de evidência científica disponível (2B), mas com limitações. Em ambos os estudos, os principais efeitos adversos relatados foram relacionados a distúrbios gastrointestinais, sobretudo diarreia.

Os resultados encontrados neste TCC indicam que as evidências científicas sobre a eficácia do miglustate ainda são escassas e controversas. No ECR analisado (PATTERSON et al., 2007), apenas desfechos intermediários foram avaliados (MOSH-α e MOSH-β), havendo diferença estatisticamente significante apenas no primeiro desfecho, favorável à intervenção. Na RS selecionada (WALTERFANG et al., 2012), analisou-se um desfecho finalístico relevante (mortalidade), encontrando evidência favorável ao miglustate. No entanto, esse resultado se sustenta na comparação entre ECR e estudos de coorte, os quais compreendem desenhos metodológicos distintos. A comparação entre eles torna-se inapropriada, enfraquecendo os resultados encontrados (BRASIL, 2011d; GUYATT; RENNIE, 2006).

Dessa forma, não há evidências robustas, com base nos parâmetros atualmente estabelecidos, de que a tecnologia influa na mortalidade da doença, haja vista que a medicina baseada em evidências propõe que toda intervenção seja norteada por resultados de estudos científicos com qualidade metodológica (AGUSTINI, 2009; SOUZA et al., 2010). Isto é, estudos delineados a partir de amostras representativas da população que se almeja avaliar, condução cega do estudo, randomização dos pacientes, avaliação de desfechos relevantes para doença, análise por intenção de tratar, *follow-up* por tempo que seja suficiente para se avaliar os dados clínicos demonstrados pelos pacientes, resultados com significância estatística entre outros (AMORIM, 2010; EL DIB et al., 2007; OKIE, 2006).

Esses critérios são parte inicial da ATS a qual se configura como ferramenta utilizada para definir e justificar decisões em relação à inclusão (ou à exclusão) de determinada tecnologia ao SUS (BRASIL, 2012b). No entanto, os modelos atuais de avaliação de tecnologias foram construídos para avaliar doenças prevalentes

(NOAVAES, H., 2000; WILLIAMS; COOKSON, 2006). No caso de doenças raras, observam-se de maneira geral que tais métodos revelam certas limitações visto que os resultados produzidos são incertos devido a: i) escassez de informações acerca da doença; ii) pequeno número de indivíduos elegíveis para compor amostra; iii) limitações metodológicas dos estudos comparativos; iii) restrições quanto ao tempo de seguimento para avaliar morbidade e mortalidade; iv) ausência de instrumentos formais de medidas de qualidade de vida para esses pacientes; vi) resultados clínicos sem significância estatística etc. Esses e outros fatores somados culminam no baixo nível de evidência científica dos estudos relacionados à avaliação de tecnologias no contexto de doenças raras (SILVA, 2010; CONNOCK et al., 2006).

À vista disso, é cogitado se a avaliação de medicamentos órfãos deve ter "tratamento" diferenciado no tocante à ATS; se a política de incorporação de medicamentos órfãos no SUS deve ser idealizada de forma diferente no Brasil; se os métodos usuais de ATS refletem as preferências da sociedade para o tratamento de doenças raras (SOUZA et al., 2010). Ademais, dada à raridade da condição os métodos de análise teriam que julgar não somente as fragilidades dos estudos disponíveis, mas também os valores sociais e éticos relacionados às doenças de baixa prevalência; porque não é razoável avaliar a incorporação de tecnologias destinadas às doenças raras da mesma forma que aquelas destinadas ao tratamento de enfermidades que atingem milhões de pessoas (MAIA; MEMÓRIA, 2009; STOLK; WILLEMEN; LEUFKENS, 2006). Adicionalmente, segundo Souza (2011), é necessário ponderar os conceitos de "plausibilidade científica" e "benefício plausível". Do lado dos laboratórios farmacêuticos também poderia haver esforços para se realizar estudos multicêntricos internacionais relacionados às doenças raras, pois dessa forma haveria mais indivíduos elegíveis para compor as amostras, o que resultaria em estudos mais robustos os quais ainda seriam aplicáveis a diferentes realidades (HAFFNER, 2006; MAIA; MEMÓRIA, 2009; STOLK; WILLEMEN; LEUFKENS, 2006).

Tem que se admitir que o custo de oportunidade de se disponibilizar medicamentos órfãos no SUS é alto, pois o mesmo orçamento destinado ao acesso a essas tecnologias poderia assistir um número maior de pacientes acometidos por doenças comuns – como, hipertensão e diabetes. Para o caso de doenças raras, cuja análise de custo-efetividade geralmente ultrapassa os limiares estabelecidos para o sistema de saúde, pode ser aplicada a chamada regra de resgate (*rescue*

*rule) (*BOY; SCHRAMM, 2009; GERICKE, 2005; MCKIE; RICHARDSON, 2003*).* Esse argumento vem sendo utilizado por diversos autores, dentre eles Hughes, Tunnage e Yeo, 2005, para recomendar o tratamento de doenças de baixa prevalência, pois representa a obrigação social e humana de resgatar indivíduos em situação de risco de morte eminente. Ou seja, a regra de salvamento prioriza a gravidade da doença em detrimento da efetividade ou dos custos de oportunidade associados ao tratamento, indo de encontro à lógica utilitarista (MCCABE, 2006; ROSSELLI; RUEDA; SOLANO, 2012).

A visibilidade da vítima frente a uma morte evitável fundamenta uns dos pilares da regra de resgate. Segundo Mckie e Richardson (2003), há uma tendência a dar prioridade para pessoas que sofrem ou têm algum tipo de inaptidão na vida normal, mesmo se o tratamento disponível for comparativamente menos eficaz que para outras doenças. Por outro lado, considerar tal posicionamento impossibilita a escolha de intervenções sob a ótica da maximização da eficiência do uso dos recursos (MCCABE, 2006; ROSSELLI; RUEDA; SOLANO, 2012).

No que tange às políticas públicas relacionadas à acessibilidade aos medicamentos órfãos, a AF disponibiliza medicamentos para o tratamento de doenças raras, por meio do CEAF, instituído pela Portaria 2.981 de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2009b; MAIA et al., 2009). Esses medicamentos são abrangidos por PCDT cuja finalidade é a racionalização do seu uso. Observam-se alguns posicionamentos favoráveis, ainda que cautelosos, em relação ao financiamento público de tecnologias órfãs, sendo emblemático o caso DG1 (SOUZA, 2010; SILVA, L., 2011). Hoje, existem 26 PCDT ligadas às doenças raras cujos procedimentos envolvem a oferta de aproximadamente 45 medicamentos e tratamentos cirúrgicos/clínicos no âmbito do SUS. Outros protocolos estão sendo elaborados para enfermidades como Doença de Fabry, Mucopolissacaridose, Doença de Pompe e Homocistinuria (BRASIL, 2013h).

Do ponto de vista da CONITEC, sob o novo regime da Lei (12.401), foram ou estão em análise aproximadamente 21 processos relacionados a doenças raras (atualização de 18 de outubro de 2013). A partir da avaliação dos pedidos encaminhados à comissão, constata-se que a maior parte deles são demandas geradas internamente, sejam pela Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/ MS), sejam pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/ MS). Das decisões proferidas a favor da incorporação ao SUS, há o caso do acetato de

lanreotida indicado para acromegalia. Já quanto a decisões contrárias à incorporação, há o caso do certolizumabe pegol para Doença de Crohn, da idursulfase para Síndrome de Hunter (ou Mucopolissacaridose II), do pegvisomanto para acromegalia, da somatropina15UIi para nanismo e Síndrome de Turner (BRASIL, 2013e).

Dessa forma, infere-se que a maior parte das submissões à comissão, no que tange medicamentos órfãos, teve parecer desfavorável à incorporação ao SUS (BRASIL, 2013e). Os principais argumentos para essas decisões foram, de maneira geral, com relação: i) à fragilidade dos resultados segurança e eficácia; ii) *follow-up* pequeno, não sendo adequado para avaliar os eventos adversos mais sérios relacionados às doenças; iii) informações escassas sobre a efetividade do medicamento por longos períodos; iv) informações insuficientes sobre a qualidade de vida dos pacientes; v) informações sobre custo-efetividade dos medicamentos limitados; vi) custo por QALY na perspectiva do SUS elevados (BRASIL, 2013f; BRASIL, 2013g).

Porém, sabe-se que a garantia de direitos fundamentais depende de reserva orçamentária que, por sua vez, possui recursos finitos. Isso leva o Estado, em regra, abdicar da garantia de medicamentos órfãos em razão da limitação dos recursos disponíveis diante das necessidades a serem cumpridas pelo Poder Público (HUGHES; TUNNAGE; YEO, 2005; MAIA; MEMÓRIA, 2009; PANDOLFO et al., 2012). À vista desse cenário, caso haja incorporação do miglustate ao SUS para paciente com NPC haveria impacto orçamentário incremental em três anos de aproximadamente R$ 19,37 milhões – cenário 1 –; e de aproximadamente R$ 28,44 milhões – cenário 2. Essas cifras correspondem a menos de 1% dos recursos destinados ao CEAF para o ano de 2014 (R$ 4,9 bilhões), sendo pequena a parcela se analisada somente sob a ótica dos pacientes com NPC. No entanto, devem-se ponderar o benefício em saúde e o custo de oportunidade de ofertar outras tecnologias menos onerosas e mais seguras e efetivas. Por isso, de forma paralela, há a elevação da judicialização da assistência farmacêutica (MARQUES; DALLARI, 2007; MESSEDER, 2005; OLIVEIRA, 2013; SCHEFFER, 2009).

Prover assistência aos indivíduos com doenças raras apenas por meio do cumprimento de sentenças judiciais para garantia dos benefícios legitimados pela Constituição pode acarretar além da quebra no planejamento orçamentário, o não cumprimento de um dos princípios balizadores do SUS, como a equidade de acesso

(CAMPOS NETO, 2012; SILVA, T., 2011; OKIE, 2006). Neste sentido, a busca judicial pode estar sinalizando vazios assistenciais – ou seja, a não oferta de bens e de serviços de saúde, em um dos níveis de atenção os quais está organizado o SUS–, que podem estar sendo postergados pela falta de uma política pública específica e eficiente relacionada ao tema (BRASIL, 1990; BRASIL, 2007; PANDOLFO et al. 2012; SILVA, T., 2011).

De acordo com Silva (2011), a reflexão sobre alocação de recursos em saúde baseia-se também no pressuposto de que as necessidades assistenciais são infinitas, crescentes, mais amplas que as possibilidades de recursos financeiros, humanos e materiais existentes. Por isso o aumento do financiamento, por si só, não será capaz de mudar a realidade de quem vive com uma doença rara. A alocação de recursos deve ser concatenada à elaboração de novas alternativas para esse *trade-off* (GONÇALVES, 2009; WILLIAMS; COOKSON, 2006).

A regulamentação da Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica (PNAIGC), instituída no âmbito do SUS por meio da Portaria 81 de 20 de janeiro de 2009 foi um apontamento de grande relevância para o tema, uma vez que cerca de 80% das doenças raras tem origem genética (BRASIL, 2013c). O texto dessa Portaria define como objetivo tratar e reabilitar portadores de doenças genéticas, em todos os níveis de atenção, contando com equipe multiprofissional para “possibilitar a identificação de determinantes e condicionantes dos principais problemas de saúde relacionados a anomalias congênitas e doenças geneticamente determinadas” (BRASIL, 2013; MAIA; MEMÓRIA, 2009).

A fim de prover essa assistência adequada aos pacientes, o MS está desenvolvendo estudo para estruturação de rede formal de assistência genética clínica (BRASIL, 2013h). Recentemente, o órgão também realizou reunião ampliada para a discussão da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (BRASIL, 2009c). Hoje, cerca de 80 hospitais distribuídos pelo Brasil ofertam algum tipo de tratamento relacionado à área, sendo a maioria deles estabelecidos por meio de parcerias com universidades. Outro esforço do governo federal visando o monitoramento das doenças raras é o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Ele oferece exames para diagnóstico precoce de doenças de origem genética em crianças recém-nascidas. Esse programa atinge 86% dos nascidos no País (BRASIL, 2013h).

Contudo, as medidas atualmente adotadas ainda são insuficientes para solver dilemas relacionados ao tema, além de não fornecer adequada assistência clínica e farmacêutica a maior parte dos pacientes com doenças raras no Brasil. Dessa forma, as ações futuras podem ser balizadas em exemplos como o do FDA que criou em 1982 o *Orphan Drug Act,* setor específico para os medicamentos órfãos o qual criou linhas especiais de financiamento governamental, impostos diferenciados e protocolos especiais de investigação clínica e aprovação de registro de maneira mais rápida do que aqueles destinados aos outros medicamentos (PORTELA et al., 2010; SOUZA, 2010).

Seguindo essa tendência, a agência reguladora europeia (EMA), em 1999, instituiu uma política bem definida em relação às drogas órfãs: *os medicamentos órfãos são destinados à prevenção, diagnóstico ou tratamento de condições muito graves, ou que signifiquem um risco para a vida, e que sejam extremamente raras, com uma prevalência dentro da União Europeia igual ou inferior a 50/100.000 habitantes (*SOUZA, 2010). A definição clara e objetiva de medicamentos órfãos e de doenças raras possibilitou a obtenção de subsídios variados, redução nos impostos, exclusividade de mercado nos dez anos seguintes à aprovação do medicamento nos países membros da UE (SOUZA, 2010).

Assim sendo, é necessária a regulamentação do governo brasileiro de uma política específica para doenças raras e fomento a outras possibilidades com o objetivo precípuo de promover qualidade de vida aos pacientes por meio adequada assistência clínica e farmacêutica. De maneira prática, uma política pública de cuidados integrais poderia ser direcionada para orientação de casais com histórico de doenças genéticas na família, os quais necessitam mensurar a probabilidade de a enfermidade acometer seus descendentes (MAIA; MEMÓRIA, 2009). Outras alternativas recaem sobre: o estabelecimento de parcerias público-privadas (PPP) e parcerias para desenvolvimento produtivo (PDP); ou redução dos encargos tributários aplicados sobre os medicamentos órfãos etc (CAMPOS NETO, 2012; NOVAES, N., 2012; ROSSELLI; RUEDA; SOLANO, 2012).

Essas alternativas são ponderadas porque é necessário promover condições favoráveis para o investimento em novas tecnologias órfãs no país dado que o desenvolvimento está principalmente sob domínio da indústria farmacêutica e o incentivo dela à produção é, sobretudo, orientado pelas estratégias de comercialização e não pelas necessidades dos pacientes (INTERFARMA, 2013). Os

acordos de transferência de tecnologia a exemplo dos medicamentos biológicos já estão sendo firmados com o estabelecimento de PDP (ANVISA..., 2012; BRASIL, 2013c). As PPP também são uma tendência do governo brasileiro conforme demonstra a parceria estabelecida pelo Estado de São Paulo (SP) para produção de medicamentos genéricos com o laboratório EMS LTDA (BRASIL, 2013i). Essas medidas convergem a fim de promover os laboratórios públicos e a indústria farmacêutica nacional, fomentar a autonomia tecnológica do País, reduzir a vulnerabilidade do SUS em longo prazo, e, sobretudo, expandir o acesso aos medicamentos órfãos com fins à viabilização do bem-estar da população sem a prática de preços proibitivos (BRASIL, 2012c).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho avaliou as evidências disponíveis sobre segurança e eficácia do miglustate, bem como calculou o impacto orçamentário incremental de uma possível incorporação do miglustate para paciente com NPC na perspectiva do SUS. Conclui-se que hoje o principal fator desfavorável à incorporação desse medicamento no SUS é devido às evidências de baixa qualidade relacionadas aos efeitos em saúde, apesar de seu impacto financeiro no orçamento da assistência farmacêutica não é muito elevado (corresponde a menos de 1% do orçamento da AF destinado ao componente especializado). Posto isso, e considerando, sobretudo, as evidências científicas levantadas sobre a segurança e a eficácia do medicamento para o tratamento desses pacientes, este trabalho não recomenda a incorporação da tecnologia miglustate ao SUS para pacientes com NPC.

No entanto, ressalta-se a relevância e a necessidade de se estabelecer agendas para que sejam intensificados os debates sobre o tema a fim de fomentar a implementação de alternativas para contornar à principal problemática que envolve doenças raras e o acesso aos medicamentos órfãos o baixo nível de evidências científicas, o alto preço das tecnologias e o impacto financeiro para o sistema público de saúde–, a fim de prover aos pacientes sistema de saúde de maior qualidade e eficiência.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Glossário de medicamentos. [2003]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_m.htm.>. Acesso em: 22 set. 2010.

AGUSTINI, C. F. C., PILATI, J. I. **O protocolo clinico como parâmetro para decisão judicial sobre o fornecimento de medicamento excepcional**. 2009. 367f. Tese (doutorado em Direito). Universidade Federal de Santa Catarina. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Jurídicas. Programa de Pós-graduação em Direito. Florianópolis, SC. 2009. Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/103223>. Acesso em: 12 jul. 2013.

AMORIM, F. F. et al. HealthTechnology Assessment: historical Context and Perspectives. **Com. Ciências Saúde**, v. 21, n. 4, p. 343-348, 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos../avaliacao_tecnologias_saude.pdf>. Acesso em: 15 set. 2013

ANDRADE, C. V.; COELHO, J. C. **Doença de Niemann-Pick tipo C**: caracterização bioquímica do fenótipo clássico e sua comparação com o fenótipo variante. 2012. 72 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica). Instituto de Ciências Básicas da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica. Porto Alegre. 2012. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/60939>. Acesso em: 23 jul. 2013.

ANDRADE, R. B. **O direito à assistência farmacêutica na experiência do Supremo Tribunal Federal**. 2012. 144 f. Dissertação (Mestrado em Direito, Estado e Constituição). Universidade de Brasília. Programa de Pós-graduação em Direito, Estado e Constituição. 2012. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/11015>. Acesso em: 20 out. 2013.

ANVISA aprova parceria para produção de medicamentos e transferência de tecnologia. 13 de setembro de 2012. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Porta de notícias. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+noticias+anos/2012+noticias/anvisa+aprova+parceria+para+producao+de+medicamentos+e+transferencia+de+tecnologia>. Acesso em: 10 out. 2013.

AUSTRÁLIA. Department of Health and Ageing. **Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee**. Camberra: Pharmaceutical Benefits Advisory Committe, 2006.

BANIKAZEMI M. et al. Agalsidase beta for advanced fabry disease: a randomized trial. **Ann Int Med**, v. 146, p. 77-86, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179052>. Acesso em: 29 out. 2013.

BEUTLER,E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. **Mol Genet Metab**, v. 88, p. 208-15, 2006. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842008000300007&script=sci_arttext>. Acesso em: 21 set. 2013.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE (BVS). Portal de Revistas Científicas da BVS. Manual do Usuário. Tutorial de Pesquisa. **Operadores Booleanos – AND, OR, AND NOT**. Disponível em: < http://portal.revistas.bvs.br/help/operadores.htm>. Acesso em: 30 out. 2013.

BOY, R.; SCHRAMM, F. R. Bioética da proteção e o tratamento de doenças genéticas raras: o caso das doenças lisossomais. **Caderno Saúde Publica**, v. 25, n. 6, p. 1267-1284, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2009000600010&script=sci_arttext>. Acesso em: 10 set. 2013.

BOY, R.et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type. **J Med Ethics**, v. 37, p. 233-9, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266385>. Acesso em: 10 set. 2013.

BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED/ ANVISA).** BRASIL, 2013a. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/regulado/!ut/p/c4/04_S.B8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cXQ_2CbEdFAMyIKzk!/?1dmy&urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/publicacao+regulacao+economica/listas+de+precos+de+medicamentos+03>. Acesso em: 10 maio 2013.

_____. **Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência farmacêutica no SUS**. Brasília: CONASS. 2007. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/colec_progestores_livro7.pdf>. Acesso em: 25 maio 2013

_____. **Constituição (1988).** Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal, 1988. Artigos 194-203.

_____. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. **Análise dos Resultados – Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**. 2009a. Disponível em: <http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>. Acesso em: 23 set. 2013.

_____. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Planalto. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil/LEIS/l8080.htm>. Acesso em: 02 out. 2013.

_____. **Lei Federal nº 12.401, de 28 de abril de 2011.** Altera a Lei 8080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 29 abr. 2011a, seção 1, p. 1. Disponível em:

<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=29/04/2011&jornal=1&pagina=1&totalArquivos=208>. Acesso em: 21 jun. 2013.

_____. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Secretaria de Orçamento Federal. Orçamentos da União - Projeto de Lei Orçamentária Exercício - Financeiro 2014. Volume I. **Texto do Projeto de Lei Quadros Orçamentários Consolidados Detalhamento da Receita Legislação da Receita e da Despesa**. Brasília, DF. 2013b.
Disponível em:
<http://www.planejamento.gov.br/secretarias/upload/Arquivos/sof/ploa2014/volumeI_PLOA2014.pdf>. Acesso em: 17 out. 2013.

_____. Ministério da Saúde. **A construção do SUS**: histórias da Reforma Sanitária e do Processo Participativo. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/construcao_do_SUS.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2013.

_____. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde (BPS)** – BPS do Ministério da Saúde. 2013. Disponível em:
<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>. Acesso em 21 jun.
2013. BRASIL, 2013c

_____. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica (CONJUR/MS). **Intervenção judicial na saúde pública**: panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das Justiças Estaduais. 2012a. Disponível em:
<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/Panorama%20da%20judicializa%C3%A7%C3%A3o%202013.pdf>. Acesso em 6 jul. 2013. BRASIL, 2012a.

_____. Ministério da Saúde. **Consulta Pública n° 07, de 10 de abril de 2013**. “Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no Sistema Único de Saúde” e “Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS”. 2013c. Disponível em:
<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/Diretrizes_Atencao_Integral_Pessoas_Doencas_Raras_Ambito_SUS.pdf>. Acesso em: 05 set. 2013. BRASIL, 2013d

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. A new Brazilian Committee for Incorporation of Health Technologies and its impact on Public Health System. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 5, p.993-6, 2011b. Disponível em:
<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500024>. Acesso em: 10 out. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria SAS/MS nº 708, de 25 de outubro de 2011**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Gaucher. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, 26 out. 2011c. Seção 1, p. 141. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_doenca_de_gaucher_.pdf>. Acesso em: 25 out . 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Demanda da CONITEC**. 2013e.Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DemandasCONITEC_05_08_2013.pd >. Acesso em: 13 ago. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao SUS. Certolizumabe Pegol para o tratamento da Doença de Crohn. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS** – CONITEC – 05 jul. 2013f. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/CONITECRelatorioCertolizumabe2.pdf >. Acesso em: 14 out. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias ao SUS. **Pegvisomanto para o tratamento da Acromegalia. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS** –CONITEC -18, jan. 2013g. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RelatorioPegvisomanto18.pdf>. Acesso em: 14 out. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas**: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde. 2012b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf >. Acesso em: 14 out. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de pareceres técnico-científicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 3. ed., revisada e atualizada. Brasília: Ministério da Saúde. 2011d. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/elaboracao_pareceres_tecnico_cientifico.pdf >. Acesso em: 20 out. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde.** 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf >. Acesso em: 20 out. 2013.

_____. Ministério da Saúde. Portal Saúde. **Doenças raras**. 2013h. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/sobre/saude/atendimento/doencas-raras>. Acesso em: 17 ago. 2013.

_____. Ministério da Saúde. **Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012.** Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). 2012c. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html>. Acesso em: 10 out. 2013.

_____. Portal do Governo do Estado de São Paulo. Sala de Imprensa. 22 ago. 2013.
SP vai produzir mais 96 remédios para o SUS com Parceria Público-Privada inédita. 2013i. Disponível em: <http://saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/salaimprensa/home/imprensa_lenoticia.php?id=2 31863>. Acesso em: 15 out. 2013.

_____. Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. **Boletim do Instituto de Saúde** – BIS volume 14 – Nº 2 – Maio de 2013. ISSN 1518-1812/ online 1809-7529. Portal de Revistas da SES-SP. 2013i Disponível em:<http://periodicos.ses.sp.bvs.br>. Acesso em 21 de jun. de 2013. BRASIL, 2013j

_____. Ministério Público Federal. **Portaria nº 244, de 28 de fevereiro de 2012**, Procedimento Administrativo nº 1.30.012.001027/2010-76 inquérito civil público. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 15 mar. 2012d, seção 1, p. 98. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=15/03/2012&jornal=1&pagina=98&totalArquivos=128>. Acesso em: 21 jun. 2013.

_____. **Portaria GM n 3.916, de 30 de outubro de 1998**. Dispõe sobre a aprovação da Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, 10 nov 1998. Seção 1, p. 223. Brasília: Ministério da Saúde; 1998. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/3916_98.htm>. Acesso em: 10 jun. 2013.

_____. **Portaria GM/MS nº 2.577, de 27 de outubro de 2006**. Aprova o componente de medicamentos de dispensação excepcional. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília,10 nov 2006. Seção 1, p. 51-66. 2006b. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/retificacao_2577_fev_2007.pdf>. Acesso em: 23 set. 2013.

_____. **Portaria nº 2.577, de 27 de outubro de 2006**. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Ministério da Saúde. 2006c. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-2577.htm>. Acesso em: 02 out. 2013.

_____. **Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009**. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Ministério da Saúde. 2009b. Disponível

em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2981_26_11_2009.htm> Acesso em: 02 out. 2013.

_____. **Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009**. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integrada em Genética Clínica. Ministério da Saúde. 2009c. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0081_20_01_2009.htm> Acesso em: 02 out. 2013.

_____. **Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004**. Dispõe sobre a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/resol_cns338.pdf>. Acesso em: 02 out. 2013.

CARSTEA, E.D. et al. Niemann-Pick C1 disease gene: homology to mediators od cholesterol homeostasis. **Science,** v. 277, p. 228-31, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211849>. Acesso em: 20 maio 2013.

CEDAC. **Final Recommendation on reconsideration and reasons for recommendation**: Miglustat [ZavescaTM - Actelion]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2004. Disponível em: <http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Zavesca_2004Nov24.pdf>. Acesso em: 23 jul. 2013.

CHIEFFI, A. L; BARATA, R.B."Judicialization" of public health policy for distribution of medicines. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, n.8, p.1839-1849, ago. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2009000800020&script=sci_arttext>. Acesso em: 13 set. 2013.

CONNOCK, M. et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. **Health Technol Assess,** v. 10, p. 1-194, 2006. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729919>. Acesso em: 20 set. 2013.

DALLARI, S. Aspectos particulares da chamada judicialização da saúde. **Revista de Direito Sanitário**, v. 14, n. 1, p. 77-81, 2013. Disponível em: <www.**revistas**.usp.br/rdisan/article/download/56624/59641>. Acesso em: 22 set. 2013.

DESCRITORES EM SAÚDE – DeCS. **Termo Medical Subject Headings**. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>. Acesso em: 21 jun. 2013.

DI ROCCO, M, et al. Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C. **Pediatr Neurol**, v.47, n. 1, p. 40-3, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704015>. Acesso em: 10 de maio 2013.

DINIZ, D.; MEDEIROS, M.; SCHWARTZ, I. V. D. Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines for mucopolysaccharidosis. **Cad. saúde pública**, v. 28, n. 3, p. 479-489, 2012. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2012000300008&script=sci_arttext>. Acesso em 12 out 2013.

DRUMMOND, M. F. et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 23, p.36-42, 2007.

DUBOIS, D., DUBOIS E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. **Arch. Intern. Med.**, v. 17, p. 862, 1916. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17234015>. Acesso em: 13 out. 2013.

EL DIB, R P. How to practice evidence-based medicine. **J Vasc Bras**, v. 6, n. 1, 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1677-54492007000100001&script=sci_arttext >. Acesso em: 12 out. 2013.

ESPANHA. Barcelona. Departament de Salut. AUnETS - Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. **Miglustat (Zavesca®) for treatment of NiemannPick type C disease.**Generalitat de Catalunya.; 2009.
European Medicines Agency (EMEA). 2008. Disponível em: <http://www.emea.eu.int/htms/human/comp/orphapp.htm>. Acesso em: 05 jun. 2013.

European Organization For Rare Diseases (EURORDIS). **Rare disease**: understanding this public health priority. Paris: 2005, 14 p. Disponível em: <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf>. Acesso em: 13 out. 2013.

European Organization For Rare Diseases (EURORDIS). **What a rare disease?** [2010a]. Disponível em <http://www.eurordis.org/content/what-rare-disease>. Acesso em: 13 out. 2013.

EUROPEAN UNION COMMITTEE OF EXPERTS ON RARE DISEASES. **2009 report on initiatives and incentives in the field of rare diseases**. European Union: 2010, 161 p. Disponível em <http://www.nature.com/nrd/journal/v9/n12/abs/nrd3275.html>. Acesso em: 29 out. 2013.

EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. Evidence- based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. **JAMA,** v. 268, p. 2420-2425, 1992. Disponível em:<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=400956>. Acesso em: 20 out. 2013.

FECAROTTA, S. et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with Miglustat. **Am J Med Genet**, v.155, p. 540-547, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21344635>. Acesso em: 31 maio 2013.

FERREIRA-DA-SILVA, A. L. et al. Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n.7, p. 1223-1238, jul. 2012. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000700002>. Acesso em: 20 set. 2013.

GALANAUD, D. et. al. 24 moth-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. **Mol Genet Metab**, v. 96, p. 55-58, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013089>. Acesso em: 20 set. 2013.

GARVER, W S. et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. **Am J Med Genet**, v. 143, p.1204-1211, 2007. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17497724>. Acesso em: 20 out. 2013.

GERICKE, C.A; RIESBERG, A; BUSSE, R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. **J Med Ethics**, v. 31, p. 164-8, 2005. Disponível em: <http://jme.bmj.com/content/31/3/164.abstract>. Acesso em: 10 set. 2013.

GONÇALVES, A. D. C. C. **Utilização de Medicamentos Órfãos em Portugal**. 2009. 122f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra. 2009. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/13530/1/Tese_mestrado_Anabela%20Gon%C3%A7alves.pdf>. Acesso em: 20 set. 2013.

GREER, W. L. et al. Mutations on NPC1 highlight a conserved NPC1-specific cysteine-ich domain. **Am J Hum Genet**., v. 65, n. 5, p. 1252-1260, 1999. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521290>. Acesso em: 14 ago. 2013.

GROSS, M.L. Ethics, policy and rare genetic disorders: the case of Gaucher disease in Israel. **Theor Med Bioeth**, v. 23, p. 151-70, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12400900>. Acesso em: 25 ago 2013.

GUYATT, G.; RENNIE, D. **Diretrizes para Utilização da Literatura Médica**: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Porto Alegre, Artmed, 2006.

HAFFNER, M.E. **Focus on research**: adopting orphan drugs – two dozen years of treating rare diseases. **N Engl J Med**, v. 354, n. 5, p. 445-447, 2006. Disponível em: <http://www.nejm.org/medical-articles/perspective?topic=24&category=perspective&ptopic=3&sort=cited&>. Acesso em: 20 ago. 2013.

HUGHES, D.A; TUNNAGE, B; YEO, S.T. **Drugs for exceptionally rare diseases**: do they deserve special status for funding? **Q J Med**, v. 3, p. 829-36, 2005. Disponível em: < http://qjmed.oxfordjournals.org/content/98/11/829.abstract>. Acesso em: 30 ago. 2013.

HEALTH ALLIANCE MEDICARE. **Zavesca coverage policy**. Health Alliance Medicare. 2008. Disponível em: <http://www.healthalliance.org/Ha11/MedicalPolicies/Zavesca.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2013.

HÉRON, B. et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with

Niemann-Pick disease type C. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 7, n. 36, 2012. Disponível em: <http://www.ojrd.com/content/7/1/36>. Acesso em: 10 maio 2013.

IMRIE, J. et al. Niemann-Pick disease type C in adults. **J Inherit Metab Dis**, v. 25, p. 491-500, 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>. Acesso em: 24 maio 2013.

_____. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. **J Inherit Metab Dis**, v. 30, p. 51-59, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160617>. Acesso em: 20 maio 2013.

INTERFARMA – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa – inovações para a vida. Doenças Raras: Contribuições para uma Política Nacional. **Edições Especiais para Saúde**, volume v, p. 25, fig. 11 – estimativa do montante financeiro aplicado às drogas. São Paulo, mar. 2013. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/14-Doencas%20Raras%20-%20site.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2013.

ITURRIAGA, C. et al. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development disability scale. **J. Neurol. Sci.,** v. 249, p. 1-6, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814322>. Acesso em: 20 maio 2013.

JONSEN, A. R., Benthan in a box: technology assessment and health care allocation. **Law Med Health Care**, v. 14, p. 172-4, 1986. Disponível em: <http://www.medicine.mcgill.ca/epidemiology/courses/EPIB654/Summer2010/Pricing/Jonson_Law%20Medicine%20-%20Health%20Care_1986.pdf>. Acesso em: 20 set 2013.

LEDVINOVÁ, J.; ELLEDER, M. Filipin test for diagnosis of Niemann-Pick disease type C. **Sb Lek**., v. 94, n. 2, p. 137-43, 1993. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7992006>. Acesso em: 17 set 2013.

MACEDO, E. I.; LOPES, L. C.; BARBERATO-FILHO, S. Análise técnica para tomada de decisão do fornecimento de medicamentos pela via judicial. **Rev Saúde Pública**, v. 45, n. 4, p. 706-13, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102011000400010&script=sci_arttext>. Acesso em: 30 ago. 2013.

MAIA, C. D.; MEMÓRIA, M. S. O direito à saúde dos portadores de doenças raras e a necessidade de políticas públicas para a efetivação deste direito. **Opinião Jurídica** – Revista do Curso de Direito da Faculdade Christus, n. 11, ano VII, p. 85 - 111, 2009. Disponível em: <http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processoAudienciaPublicaSaude/anexo/DIREITO_A_SAUDE_por_Leny.pdf>. Acesso em: 18 set. 2013.

MARQUES, S.B.; DALLARI, S.G. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. **Rev Saúde Pública,** v. 41, p. 1001-7, 2007. Disponível em: < http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41n1/15.pdf>. Acesso em: 13 ago. 2013.

MARSHALL, D. A. et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. **Pharmacoeconomics, Pennsylvania**, v.26, n.6, p. 477-95, 2008. Disponível em: <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/cmfiles/bia-may0738lvv-5282007-5906.pdf>. Acesso em: 19 out. 2013.

MAUSKOPF, J. A. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis. **Value Health**, Edinburgh, v.10, n. 5, p. 336-47, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888098>. Acesso em: 20 out. 2013.

MCCABE. C.; CLAXTON, K.; TSUCHIYA. A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? **BMJ,** v. 331. 29 out., 2005. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/331/7523/1016>. Acesso em: 23 set. 2013.

MCCABE, C. et al. Orphan drugs revisited. **Q J Med**, v. 99, p. 341–345, 2006. Disponível em: < http://qjmed.oxfordjournals.org/content/99/5/341.full.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2013.

MCKIE, J.; RICHARDSON, J. The Rule of Rescue. **Social Science & Medicine**, v. 56, p. 2407–2419, 2003. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742604>. Acesso 30 out 2013.

MEIKLE, P. J. et al. Prevalence of lysossomal storage disorders. **JAMA**, v. 281, n. 3, p. 249-254, 1999. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918480>. Acesso em: 12 jun. 2013.

MESSEDER, A.M.; OSÓRIO-DE-CASTRO, C.G.S.; LUIZA, V.L. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública,** v. 21, p. 52534, 2005. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2005000200019&script=sci_arttext>. Acesso em: 30 jul. 2013.

MICROMEDEX® Health Series. 2013. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: 23 jul. 2013. (Acesso restrito, via Portal CAPES).

MILLAT, G. et al. Niemann-Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/ phenotype correlations in the NPC2 group. **Am J Hum Genet**,; v. 6, n. 5, p. 1013-1021, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11567215>. Acesso em: 14 jul. 2013.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **News. NICE to assess high cost drugs for rare conditions**. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/newsroom/news/NICEToAssessHighCostDrugsForRareConditions.jsp>.Acesso em: 23 jul. 2013.

NAURECKIENE S. et al. Identification of HE1 as the second gene of Niemann-Pick C disease. **Science**, v. 290, n. 5500, p. 2298-2301. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125141>. Acesso em: 20 maio 2013.

CAMPOS NETO, O. H. et al. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 46, n. 5, p. 784-90, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102012000500004&script=sci_arttext>. Acesso em: 30 out. 2013.

NOVAES, H.M.D. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. Rev. **Saúde Pública**, v. 34, n. 5, p. 547-559, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v40nspe/30632.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2013.

NOVAES, N. F. **Judicialização da saúde e assistência farmacêutica no pós-88**: efeitos na administração pública municipal do Estado de São Paulo. 2012. Dissertação (Mestrado em Direito). Fundação Getúlio Vargas. Escola de Direito de São Paulo. Disponível em: <http://bibliotecadigital.fgv.br/dspace/bitstream/handle/10438/10297/Nat%c3%a1lia%20Fazano%20Novaes.pdf?sequence=1>. Acesso em: 30 out. 2013.

NUIJTEN, M.J.C.; MITTENDORF, T.; PERSSON, U. Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. **Eur J Health Econ**, v. 12, p. 23141, 2010. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20364289>. Acesso em: 20 out. 2013.

OLIVEIRA, M. R. M. A Judicialização da Saúde no Brasil. **Tempus Actas de Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 79-90, 2013. Disponível em: <http://www.tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/view/1276>. Acesso em: 12 out. 2013.

OKIE, S. Access before approval: a right to take experimental drugs? **N Engl J Med**.; v. 355, n. 5, p. 437-440, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885545>. Acesso em: 30 out. 2013.

ORPFANET. Comparison of the various policies on orphan drugs world wide. Annual Euro Meeting 2001. 2009. Disponível em:<http://www.orpha.net/consor/www/cgibin/Education_EducationTools.php?lng=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_COMPARISON>. Acesso em: 21 jun. 2013.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE LEVELS OF EVIDENCE. Disponível em: <http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp>. Acesso em: 10 set. 2008.

PAIM, J. S. **O que é o SUS**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2009. p. 11-92.

_____. 20 Anos de Construção do Sistema Único de Saúde. **Rev. Tempus Acta de Saúde Coletiva**, Brasília, v.2, n.2, dez. 2008. Disponível em:

<http://www.tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/view/541>. Acesso em: 18 ago. 2013.

PANDOLFO, M. et al. Legal and sanitary aspects conditioning access to medicines in Brazilian courts. **Rev. salud pública**. v. 14, n. 2, p. 340-349, 2012. Disponível em: < http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642012000200014>. Acesso 29 set 2013.

PANJU, A. H.; BELL, C. M. Policy alternatives for treatments for rare diseases. Parlamento Europeu e do Conselho. Decisão Nº 1295/1999/CE de 29 de Abril de 1999 (J.O.L 155/1 de 22-06-1999). Estipula a Regulamentação e Doenças Raras na União Européia*.* **J.O.L**, v. 155, n. 1, 1999. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/182/17/E787.short>. Acesso em: 20 jul. 2013.

PATTERSON et al., Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 8, n.12, p. 2-10, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655891/>. Acesso em: 10 maio 2013.

_____. Long-term miglustat theraphy in children with NiemannPick disease type C. **J Child Neurol**, v. 25, p. 300-305, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822772>. Acesso em: 30 ago. 2013.

_____. Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Vogelstein B, eds. **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease***.* New York: McGraw-Hill, p. 3611-3633, 2001. Disponível em: <http://www.ommbid.com/OMMBID/the_online_metabolic_and_molecular_bases_of_inherited_disease/b/abstract/part16/ch145>. Acesso em: 19 ago. 2013.

_____. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomized controlled study. **Lancet Neurol**, v. 6, p. 765-772, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689147>. Acesso em: 18 maio 2013.

_____. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. **Molecular Genetics and Metabolism**, Philadelphia, v. 106, n. 3, p. 330-334, July 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22572546>. Acesso em: 20 maio 2013.

PBAC Meeting. Public Summary Document. Product: MIGLUSTAT, capsule, 100 mg, Zavesca® Sponsor: Actelion Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. Date of PBAC Consideration: July 2010. Page 1 of 7. Disponível em: https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3F8E494443096F75CA257BF0001BDA99/$File/Miglustat%20Zavesca%20Actelion.pdf>. Acesso em: 20 maio 2013.

PENALVA, J.; DINIZ, D. Judicialização do Direito à Saúde: O caso do Distrito Federal, 2010/2011. 39 p. Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas. Belo Horizonte, 2011. Disponível em:

<http://democraciaejustica.org/cienciapolitica3/sites/default/files/livro_judicializacao_do_direito_a_saude__-_saida.pdf>. Acesso em: 20 ago 2013.

PEREIRA, D. S. **O orçamento público e o processo de judicialização da saúde**. 2010. 32f. Trabalho de conclusão (Especialização em Orçamento Público), Instituto Serzedello Corrêa – ISC/ TCU, Brasília – DF, 2010. Disponível em: <http://portal2.tcu.gov.br/portal/pls/portal/docs/2055752.PDF>. Acesso em: 30 maio 2013.

PINEDA, M. et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. **Mol Genet Metab**, v. 99, p. 358-366, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056559>. Acesso em: 20 maio 2013.

_____. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. **Mol Genet Metab**, v. 98, p. 243249, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19656703>. Acesso em: 20 maio 2013.

PEDDECORD, K. M. The medical technologist and evaluation of health technologies. **Am J Med Technol**, v.46, p. 30-2, 1980. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7352464>. Acesso em: 30 out 2013.

PORTELA, A. S. et al. Políticas públicas de medicamentos: trajetória e desafios. **Rev. Ciênc. Farm. Básica apl.** v. 31, n. 1, 2010. Disponível em: < http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/930/930>. Acesso em: 27 set 2013.

PORTADORES de doenças raras recebem tratamento pelo SUS. Publicado em 17 abr. 2012. Brasil, Ministério da Saúde. **Portal Brasil**. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/portadores-de-doencas-raras-recebemtratamento-pelo-sus>. Acesso em: 21 out. 2013.

RAFTERY, J.P. Paying for costly pharmaceuticals: regulation of new drugs in Australia, Englandand New Zealand. **Med J Aust**., v.188, p. 26-8, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18205559>. Acesso em: 23 set. 2013.

ROSSELLI D., Rueda J.D, Solano M. Ethical and economic considerations of rare diseases in ethnic minorities: the case of mucopolysaccharidosis VI in Colombia. **J Med Ethics**. v. 38 nº11. p. 699 - 700, Nov 2012. Disponível em: <http://jme.bmj.com/content/early/2012/04/30/medethics-2011-100204>. Acesso em: 20 set. 2013.

SANT'ANA, J. M. B. et al. Essential drugs and pharmaceutical care: reflection on the access to drugs through lawsuits in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 29, n. 2, p. 138-144, 2011. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S1020-49892011000200010&script=sci_arttext>. Acesso em: 26 out. 2013.

SANTOS, M. L. et al. Treatment of a child diagnosed with Niemann-Pick disease type C with miglustat: a case report in Brazil. **J Inherit Metab Dis**, v. 31(Suppl 2), p. S357-S361, 2008. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18937049>. Acesso em: 27 maio 2013.

SANTOS-PINTO, C. B. et al. Novos delineamentos da Assistência Farmacêutica frente à regulamentação da Lei Orgânica da Saúde Essential medicines and technology incorporation following novel Brazilian Public Health. **Cad. Saúde Pública**, v. 29, n. 6, p. 1056-1058, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2013000600002&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 set. 2013.

SCHEFFER, M. **Judicialização e incorporação de tecnologias**: o caso dos medicamentos para tratamento da AIDS no Sistema Único de Saúde. 2009. 231f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. São Paulo. 2008. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde/mariocscheffer.pdf>. Acesso em: 04 set. 2013.

SCHRAMM, R.F.; KOTTOW, M. Princípios bioéticos em salud pública: limitaciones y propuestas. **Cad. Saúde Pública**, v.17, n. 4, p. 949-956, 2001. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2001000400029&script=sci_arttext>. Acesso em: 07 out 2013.

SCHRAMM, R. F. Bioética, economia e saúde: direito à assistência, justiça social, alocação de recursos. **Rev. Bras. Cancerol**, v.46, p. 41-7, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2009000600010&script=sci_arttext>. Acesso em: 26 out .2013.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. NHS Scotland. **miglustat (Zavesca ®)100 mg hard capsules** (No. 632/10). Actelion Pharmaceuticals UK Ltd Statement of Advice. 04 June 2010. Disponível em: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/miglustat_Zavesca_NON_SUBMISSION_FINAL_June_2010.pdf>. Acesso em: 20 out. 2013.

SEVIN, M. et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. **Brain**, v. 130, p. 120-133, 2007. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17003072>. Acesso em: 20 maio 2013.

SILVA, R. T. B. **Conflitos bioéticos decorrentes do acesso a medicamentos órfãos no Brasil: o exemplo da laronidase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo I**. 2011. 132f. Tese. (Doutorado em Ciências na área de saúde pública). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, dezembro de 2011. Disponível em: <bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=2719>. Acesso em: 15 set. 2013.

SILVA, L. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Cien Saude Colet.**, v. 8, n. 2, p. 501-520, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v8n2/a14v08n2.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2013.

SILVAI, H. P.; PETRAMALEII, C. A.; ELIASIII, F. T. S. Avanços e desafios da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. spe, p. 83-90, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102012000700012&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 ago. 2013.

SKORPEN J; HELLAND I.B.; TENNOE, B. Use of miglustat in a child with late-infantile onset Niemann-Pick disease type C and frequent seizures: a case report. **J Med Case Rep**, v. 6, n. 1, p. 383, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146215>. Acesso em: 10 maio 2013.

Sociedade brasileira de nefrologia. 6. Cálculo de superfície corporal (m2). Disponível em:<http://www.sbn.org.br/equacoes/eq6.htm>. Acesso em: 26 out. 2013.

SOUZA, M. V. de. High cost drugs for rare diseases in Brazil: the case of lysosomal storage is orders. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15(Supl. 3), p. 3443-3454, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232010000900019&script=sci_arttext>. Acesso em: 20 set. 2013.

STOLK, P.; WILLEMEN, M. J. C.; LEUFKENS, H. G. M. “Rare essentials”: drugs for rare diseases as essential medicines. **Bulletin of the World Health Organization**; v. 84, n. 9, p. 745-751, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128345>. Acesso em: 09 out. 2013.

STONE, P. W. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Appl Nurs Res,** v. 15, n. 3, p. 197-8, August 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173172>. Acesso em: 15 set. 2013.

STOLK, P.; WILLEMEN, M. J. C.; LEUFKENS, H. G. M. **Rare Essentials**: drugs for rare diseases as essential medicines. Bull World Health Organ, v. 84, p. 745-51, 2006. Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128345>. Acesso em: 14 set. 2013.

TERMINA drama de mineiros no Chile. **Estadão.com.br**, São Paulo, 13 out. 2010. Disponível em: <http://www.estadao.com.br/noticias/internacional,termina-drama-demineiros-no-chile,624395,0.htm>. Acesso em: 28 out. 2013.

TERMO MeSH. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>. Acesso em: 21 jun. 2013.

THE CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE (CEDAC). Disponível em: <cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Replagal_2004Nov24.pdf>. Acesso em: 09 jul. 2008.

UNITED STATES OF AMERICA. Food and Drug Administration (FDA). [site da Internet]. Disponível em: <http://www.fda.gov/orphan/index.htm>. Acesso em: 12 out. 2013.

VANIER, M T. et al. Genetic heterogeneity in Niemann-Pick C disease: a study using somatic cell hybridization and linkage analysis. **Am J Hum Genet**.; v. 58, n. 1, p. 118-125, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1914948/>. Acesso em: 20 maio 2013.

VANIER, M.T: Niemann-pick disease type C. **Orphanet J Rare Dis 2010**, v. 5, n.16. Disponível em: < http://www.ojrd.com/content/5/1/16>. Acesso em: 20 maio 2013.

WALTERFANG, M. et al. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. **Orphanet Journal of Rare Diseases,** London, v. 7, article 76, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23039766>. Acesso em: 20 maio 2013.

_____. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 18, p. 158-170, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720792>. Acesso em: 20 maio 2013.

WICHMANN, R. M.; SILVA, M. T. Budget impact analysis of the introduction of HPV vaccine in the Brazilian Public Healthcare System: a tool for policymakers. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 7, p. 1223-1238, jul. 2012.

WIEST, R. **A economia das doenças raras: teoria, evidências e políticas públicas**. 2010. 106f. Monografia (Bacharel em economia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Ciências Econômicas. Departamento de Ciências Econômicas: Economia, 2010. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/28146/000765843.pdf?sequence=1>. Acesso em: 20 maio 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO definition of health. [2003]. Disponível em: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>. Acesso em: 1 set. 2013.

WRAITH, J. E.; IMRIE, J. New therapies in the management of Niemann-Pick type C disease: clinical utility of miglustate. **Dove Press Journal**: Therapeutics and Clinical Risk Management, v. 5, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2781062/>. Acesso em: 30 maio 2013.

WRAITH, J. E. Natural history of Niemann-Pick disease type C in a multicentre observational retrospective cohort study. **Mol Genet Metab**, v. 98, p. 250-254, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616462>. Acesso em: 30 maio 2013.

WRAITH, J E. et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. **Mol Genet Metab**, v. 99, p. 351357, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20045366>. Acesso em: 30 maio 2013.

_____. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. **Mol Genet Metab**, v. 106, p330-344, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647672>. Acesso em: 30 maio.

WILLIAMS, A. H.; COOKSON, R. A. Equity-efficiency trade off sin health technology assessment. **International Journal of Health Technology Assessment,** v. 22, n. 1, p. 1-10, 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16673674>. Acesso em 27 out 2013.

YANJANIN, N. M. et al. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann-Pick disease, type C. **Am J Med B Neuropsychiatr Genet**, v. 153B, p. 132-140, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415691>. Acesso em 28 out. 2013.

ZAVESCA: miglustate. Baslei Strasse-Alemanha. Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. [2009]. Bula de medicamento autorizado pela ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/medicamentos>. Acesso em 21 jun. 2013.