



Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia
Graduação de Saúde Coletiva

Dalila Fernandes Gomes

**Segurança, Eficácia e Impacto Orçamentário da Terapia de Reposição Enzimática
por Laronidase para Pacientes Portadores de Mucopolissacaridose Tipo I na
Perspectiva do SUS**

Ceilândia, DF

2014

Dalila Fernandes Gomes

**Segurança, Eficácia e Impacto Orçamentário da Terapia de Reposição Enzimática
por Laronidase para Pacientes Portadores de Mucopolissacaridose Tipo I na
Perspectiva do SUS**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ceilândia, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Everton Nunes da Silva.

Área de concentração: Economia da Saúde.

Ceilândia, DF
2014

Dalila Fernandes Gomes

**Segurança, Eficácia e Impacto Orçamentário da Terapia de Reposição Enzimática
por Laronidase para Pacientes Portadores de Mucopolissacaridose Tipo I na
Perspectiva do SUS**

Monografia provada pela banca examinadora em __/__/__ para obtenção de título em
bacharel em Saúde Coletiva.

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

Membro: Dr^a. Erika Barbosa Camargo
(Ministério da Saúde - DECIT/SCTIE)

Membro: Dr^a. Silvia Badim Marques
(FCE/ Universidade de Brasília)

Ceilândia, DF

2014

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Ana e Otaviano, que são exemplos de força e honestidade, meu agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me guiar e me dar força nesta jornada.

Agradeço ao meu orientador, Prof^o. Everton Nunes da Silva, pelos conhecimentos compartilhados, pela paciência e por me despertar o interesse pela economia da saúde.

Agradeço à minha família e aos meus amigos pelo apoio, especialmente a Camila Rufino e a Maíra Ramos por ajudarem na condução deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença rara, que não possui cura, mas existem tratamentos que podem melhorar alguns desfechos clínicos dos portadores. No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) realiza apenas o tratamento sintomático da doença. Entretanto, em 2012, o Ministério da Saúde desembolsou R\$10.597.226,21 para o custeio da doença com o medicamento laronidase, por meio da judicialização da saúde. **Objetivo:** Avaliou-se a segurança e a eficácia e estimou-se o impacto orçamentário da terapia de reposição enzimática com laronidase, para o tratamento da MPS I no Brasil, no triênio 2014-2016 no âmbito do SUS. **Métodos:** A primeira etapa foi a elaboração de um parecer técnico-científico, avaliando-se a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática (TRE) com laronidase por meio de pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Cochrane e Lilacs. A segunda etapa foi uma análise de impacto orçamentário (AIO) da TRE com laronidase na perspectiva do SUS. Para a análise do impacto orçamentário considerou-se como cenário de referência o atual gasto do governo com o medicamento laronidase no horizonte temporal de três anos (2014-2016). E no cenário alternativo foi considerado o valor gasto com a incorporação da TRE com laronidase no SUS. Para ambos os métodos, foram utilizadas as diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde. **Resultados:** A evidência científica avaliada demonstrou ser de boa qualidade, porém indicou que a TRE com laronidase resultou em melhoras marginais em alguns desfechos clínicos da doença. A AIO mostrou que a incorporação da TRE com laronidase no SUS gerou um elevado impacto orçamentário para o governo no triênio analisado, porém um impacto com tendência a redução a longo prazo. **Conclusão:** A TRE com laronidase melhora os desfechos intermediários da MPS I, porém não há efeito em desfechos finalísticos, como a mortalidade e a qualidade de vida. Ademais a tecnologia apresenta um elevado custo. Dessa forma, é fracamente recomendável a incorporação da TRE com laronidase no SUS.

Palavras-chave: Economia da saúde, Análise de impacto orçamentário, Mucopolissacaridose I.

LISTA DE ABREVIACOES

6MTW	Teste de caminhada de seis minutos (Six-minute walk test)
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AIOI	Análise de Impacto Orçamentário Incremental
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
CAP	Coeficiente de Adequao de Preços
CF	Constituio Federal da República Federativa do Brasil
CITEC	Comissão de Incorporao de Tecnologias do Ministério da Saúde
CMED	Câmara de Regulao do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporao de Tecnologias no SUS
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
DM	Diferença média
DP	Desvio padrão
ECR	Ensaio Clínico Controlado Candomizados
FEV 1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
FVC	Capacidade Vital Forçada
GAG	Glicosaminoglicanos
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IAH	ndice de apneia-hipopnéia
IC	Intervalo de confiança
Interfarma	Associao da Indústria Farmacutica de Pesquisa
MPS	Mucopolissacaridose
MPS I	Mucopolissacaridose tipo I
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PF	Preço fábrica
PTC	Parecer Técnico-Científico

OR	Odds ratio
RS	Revisão Sistemática
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TRE	Terapia de Reposição Enzimática

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 – Componentes integrantes da pergunta do estudo sobre eficácia e segurança da laronidase com base no método PICO	24
Quadro 2 – Estratégia de busca adotadas nas bases de dados utilizadas	25
Quadro 3: Informações sobre a laronidase	32
Quadro 4: Fórmula para o Impacto Orçamentário Incremental	34
Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos	36
Quadro 5: Parâmetros para avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas	38
Quadro 6 – Resultados da revisão sistemática selecionada	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Cenários analisados na análise de impacto orçamentário	20
Tabela 2: Quantidade de frascos utilizados para tratamento por faixa de peso	30
Tabela 3: Análise de sensibilidade	35
Tabela 4: Custos da Terapia de Reposição Enzimática com laronidase por semana, mês e ano por indivíduo	42
Tabela 5: Custos da Terapia de Reposição Enzimática com laronidase por cenários analisados e cálculo do impacto orçamentário incremental	43
Tabela 6: Resultados da análise de sensibilidade	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	18
3.2. Objetivo Geral.....	18
3.3. Objetivos específicos.	18
4. REFERENCIAL TEÓRICO	19
4.1. Registro da laronidase em órgãos reguladores	19
4.2. Descrição do medicamento avaliado	19
4.3. Legislações para doenças raras no contexto nacional.....	19
4.3.1. Política Nacional de Atenção à Genética Clínica no SUS.....	19
4.3.2. Resolução Normativa nº 338, de 21 de outubro de 2013	20
4.3.3. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras ...	21
4.4. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011	22
5. METODOLOGIA	24
5.1. Parecer Técnico-Científico	24
5.1.1. Pergunta de investigação	24
5.1.2. Bases de dados e estratégia de busca	25
5.1.3. Critérios de seleção e exclusão de estudos.....	25
5.1.4. Avaliação da qualidade da evidência	26
5.2. Análise de Impacto Orçamentário	27
5.2.1. Cenários	27
5.2.1.1. Cenário de referência	27
5.2.1.2. Cenário alternativo.....	28
5.2.2. População alvo	28
5.2.3. Frascos por faixa de peso	30
5.2.4. Custos.....	31
5.2.4.1. Cálculo do cenário alternativo	33
5.2.4.2. Impacto Orçamentário Incremental	34
5.2.5. Análise de sensibilidade	34
6. RESULTADOS	36
6.1. Parecer Técnico-Científico	36

6.2. Análise de Impacto Orçamentário	42
6.2.1. Custos por cenários.....	42
6.2.2. Resultados da análise de sensibilidade por cenários	44
7. DISCUSSÃO	45
8. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

1. INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças metabólicas causadas pela deficiência de uma enzima lisossômica, responsável pela degradação de glicosaminoglicanos (GAG). Esta deficiência provoca o acúmulo intralisossômico dessas moléculas, levando a uma série de manifestações clínicas que comprometem a função celular e orgânica do portador da doença (VIEIRA, 2007). Onze enzimas estão associadas à degradação de GAG, e a deficiência dessas enzimas causam sete diferentes tipos de MPS (COUTINHO et al, 2012).

A mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença rara, crônica, progressiva e multissêmica, devido ao acúmulo de GAG nos lisossomos das células em todo o corpo. Diversos sintomas clínicos estão associados à doença, podendo ser intensificados ou amenizados conforme o grau de comprometimento da deficiência enzimática (BITENCOURT, 2013). Portanto, os sintomas variam conforme a gravidade da doença, dentre eles estão: mudança na aparência craniofacial e física, hepatoesplenomegalia, displasia esquelética, alterações oftalmológicas, doença cardiovascular, perda de audição, doença respiratória, hidrocefalia, entre outros (CLARKE & HEPPNER, 2011). A MPS I é geralmente classificada em três subtipos: Síndrome de Hurler (forma grave), Síndrome de Hurler-Scheie (forma intermediária/moderada) e Síndrome de Scheie (forma atenuada) (BITENCOURT, 2013).

A Síndrome de Hurler é o fenótipo mais grave da doença. O diagnóstico ocorre com uma idade média de aproximadamente nove meses, e a morte por insuficiência cardiorrespiratória geralmente ocorre nos dez primeiros anos de vida (CLARKE & HEPPNER, 2011). Os portadores desta síndrome geralmente apresentam alterações na aparência craniofacial e física, com espessamento dos lábios, lóbulos da orelha e da língua, devido ao armazenamento de GAG nos tecidos moles da região orofacial e disostose óssea facial, a qual se torna evidente nos primeiros dois anos de vida.

Conforme afirmam Wästfelt et al. (2006, p. 2) “as doenças raras estão se tornando cada vez menos raras (...). Assim, cerca de 250 novas doenças raras são descritas a cada ano”. Segundo os autores, com os avanços científicos, a descrição de doenças raras tende a aumentar no futuro. Dessa forma, o aumento de casos dessas doenças, o surgimento de novas tecnologias com custos elevados e o impacto no orçamento do

setor saúde geram a necessidade de novas discussões e ferramentas que subsidiem a tomada de decisão em saúde.

A incidência mundial de MPS I é estimada em 1:100.000 nascidos vivos (MEIKLE et al, 1999). De acordo com MUÑOZ-ROJAS (2011), até setembro de 2009 havia 845 portadores de MPS I em todo o mundo, segundo o registro mundial da doença, e destes 71 portadores eram brasileiros. De acordo com a Rede MPS Brasil (2012, citada por BITENCOURT 2013, p. 25) foram registrados 999 pacientes com MPS no país desde 1982 até 2012, sendo que: 195 apresentaram MPS I, 299 apresentaram MPS II, 38 apresentaram MPS IIIA, 69 apresentaram MPS IIIB, 29 apresentaram MPS IIIC, nenhum apresentou MPS IIID, 116 apresentaram MPS IVA, 8 apresentaram MPS IVB, 233 apresentaram MPS VI e 12 apresentaram MPS VII.

Não existe cura para a MPS, entretanto, existem tratamentos que podem melhorar alguns desfechos dos portadores da doença. Os principais tratamentos para as MPS são: Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)/Transplante de Medula Óssea, Terapia de Reposição Enzimática (TRE), Terapia de Inibição da Síntese do Substrato e Terapia Gênica (GUARANY, 2011). Na MPS tipo I, uma das opções terapêuticas disponíveis é a TRE com laronidase. Segundo Boy e Schramm (2009, p. 1277), “os resultados da TRE têm sido positivos, com melhora na maioria das patologias para as quais este tipo de terapia se encontra disponível, sem o mesmo sucesso, no entanto, para o tratamento de sintomas neurológicos”.

Em 2012, uma publicação da Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (BRASIL,2013a) mostrou que naquele ano, entre as dezoito demandas por tecnologias que apresentaram maior custo para o Ministério da Saúde (MS), a laronidase está em oitavo lugar, com um dispêndio total de R\$ 10.597.226,21 para o setor saúde. Ao todo, em 2012, foram gastos R\$ 278.904.639,71 com as dezoito tecnologias para atender apenas 523 pacientes. Os gastos do MS por meio de depósito judicial (repasso aos estados e municípios) tiveram uma elevação abrupta, passando de R\$ 116.504,54 em 2005, para R\$ 68.002.152,43 em 2012. Porém, somando-se o gasto total com o depósito judicial e as compras realizadas pelo governo este valor se eleva. Em 2012, foram gastos R\$ 68.002.152,43 apenas por meio do depósito judicial e R\$ 287.823.182,50 por meio da compra não prevista no depósito judicial, totalizando um gasto de R\$355.825.334,93 para o governo. O Poder Judiciário tem se tornado um meio regular

de cumprimento das decisões, e não uma alternativa; por isso, o fenômeno da judicialização da saúde tem se tornado uma preocupação para os gestores de saúde pública (BRASIL, 2013a).

Segundo estudo conduzido por Diniz, Medeiros e Schwartz (2012) no período entre 2006 e 2010, em 97% das compras do MS para aquisição de medicamentos para tratar a MPS, um único distribuidor fez o intermédio da compra, a Uno Health Care Inc. O Brasil comprou mais de R\$213 milhões em medicamentos para MPS desta empresa. Ademais, houve “variações’ nos preços mínimos e máximos de cada frasco do medicamento no intervalo de tempo analisado” (DINIZ, MEDEIROS & SCHWARTZ, 2012, p. 487), sendo a variação de 28% para a laronidase. Constata-se que existe uma monopolização na distribuição de medicamentos para tratar a MPS, controlando o preço dos medicamentos.

Além disso, a judicialização também contribui para a elevação dos preços, considerando que as decisões judiciais devam ser cumpridas rapidamente, com a aquisição de medicamentos sem um processo de licitação, dificultando o planejamento e a negociação da compra (DINIZ, 2012; GOMES, 2014).

Nesse contexto, este trabalho pretende contribuir com uma revisão da literatura sobre a eficácia e segurança da TRE com laronidase para tratar a MPS I, a partir da elaboração de um Parecer Técnico-Científico (PTC). Além disso, considerando o elevado custo da terapia e sua crescente demanda judicial, também será desenvolvida uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO) caso a tecnologia seja incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. JUSTIFICATIVA

A abrangência do direito à saúde no Brasil é firmada na Constituição Federal de 1988 (CF/88), a qual assegura este direito a todos, por meio de políticas sociais e econômicas. Contudo, diante a escassez de recursos e a complexidade do setor saúde na alocação de recursos, conflitando com aspectos bioéticos, econômicos, de planejamento, entre outros, torna-se necessária à busca constante da racionalidade neste processo para a otimização dos recursos.

Não pode ser negado o papel desempenhado pela judicialização da saúde para a efetivação deste direito, atuando muitas vezes em tempo hábil para garantir necessidades imediatas para a manutenção da vida. Porém, a concessão de tecnologias de saúde deve ser feita com base em evidências científicas que comprovem a sua segurança e eficácia clínica. Nos últimos anos, o governo tem se articulado para a criação de bases propícias para a racionalização da tomada de decisão sobre a incorporação ou exclusão de tecnologias de saúde.

No caso das doenças raras, a recente instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras representa um grande avanço para a temática, porém, ainda existem lacunas a serem preenchidas. As doenças raras apresentam uma maior complexidade no setor saúde, pois apresentam poucos estudos de evidência científica, tratamento de elevado custo, e nos últimos anos apresentam um oneroso gasto em saúde. Dessa forma, esse grupo de doenças necessita de estudos detalhados sobre a eficácia e segurança das tecnologias, amparados pela Lei 12.401/11, além de estudos econômicos que indiquem a intervenção de melhor custo-benefício e impacto orçamentário.

No Brasil, a MPS tipo I não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborado pelo governo que defina os critérios de diagnóstico e tratamento. No entanto, desde 2005, o medicamento laronidase utilizado para tratar a MPS I possui registro na Anvisa, o que viabiliza a sua concessão pelo Poder Judiciário. Por consequência, a compra não programada de medicamentos no orçamento em saúde contribui para a elevação do gasto com a tecnologia, o que não ocorreria caso o medicamento fosse adquirido por meio de compra centralizada. Dessa forma, este trabalho visa contribuir com uma revisão de evidências científicas para o tratamento da

MPS I, e com uma análise de impacto orçamentário da TRE com laronidase na perspectiva do SUS.

3. OBJETIVOS

3.2. Objetivo Geral:

- Analisar a segurança e a eficácia e estimar o impacto orçamentário da terapia de reposição enzimática com laronidase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo I no Brasil, no triênio 2014-2016 no âmbito do SUS.

3.3. Objetivos específicos:

- Analisar a evidência científica disponível sobre a segurança e eficácia da laronidase no tratamento da MPS I.
- Comparar o gasto de uma eventual incorporação da terapia de reposição enzimática com laronidase no SUS com o gasto atual com a judicialização.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Registro da laronidase em órgãos reguladores

No Brasil, o medicamento utilizado para tratar a MPS I foi registrado pela Anvisa em 2005, sob o processo 25351.167465/2004-22 (ANVISA, 2014c). O princípio ativo do medicamento é a laronidase e o nome comercial é definido como Aldurazyme, sendo produzido pela empresa Genzyme/BioMarin (INTERFARMA, 2013). Nos Estados Unidos, o medicamento foi aprovado pela *Food and Drug Administration* em 2003 (USA, 2014), e na União Europeia, em 2003 pela *European Medicines Agency* (EMA, 2014).

4.2. Descrição do medicamento avaliado

A TRE com laronidase fornece uma enzima exógena ao paciente, que é absorvida pelos lisossomos e que aumenta o catabolismo de GAG (USA, 2014). A dose recomendada para a infusão intravenosa do medicamento é de 0,58 mg/kg (100 U/kg), devendo ser administrada uma vez por semana, durante três a quatro horas. Ademais, segundo a bula do medicamento, é recomendado o pré-tratamento com antipiréticos e/ou anti-histamínicos cerca de 60 minutos antes do início da infusão. Recomenda-se que a infusão seja contínua para um melhor tratamento sintomático (ANVISA, 2014).

4.3. Legislações para doenças raras no contexto nacional

4.3.1. Política Nacional de Atenção à Genética Clínica no SUS

Desde o início dos anos 2000, o governo brasileiro tem percebido a necessidade de uma discussão em torno de uma política específica para as doenças raras. Um indício disto foi a criação, em 2004, de um grupo de trabalho do Ministério da Saúde para estruturar uma proposta de Política Nacional de Atenção à Genética Clínica no SUS. Como desdobramento, em 2009, a Política Nacional de Atenção Integral à Genética

Clínica no SUS foi instituída no Brasil (INTERFARMA, 2013). Esta representa um avanço na assistência de doenças raras, mesmo não sendo específica para este grupo, visto que 80% das doenças raras têm origem genética (BRASIL, 2012a). Além disso, as doenças de depósito lisossomal (DDL), como as MPS, são um grupo de doenças genéticas raras com prevalência de 1:7.700 nascimentos (BOY; SCHRAMM, 2009, p. 1277).

A Portaria nº 81, de 20 de janeiro de 2009, institui a Política Nacional de Atenção Integral à Genética Clínica no SUS, e reconhece que “o aconselhamento genético é o pilar central da atenção à saúde em genética clínica e deve ser garantido a todos os indivíduos e famílias sob risco de anomalia congênita ou doença genética” (BRASIL, 2009). Dentre os objetivos da política estão: organizar uma linha de cuidado integral aos portadores de doenças raras, com a atuação de uma equipe multiprofissional; incentivar estudos de custo-efetividade, eficácia e qualidade, e a incorporação de tecnologias na área de genética clínica.

Novoa e Burnham (2011) apontam algumas dificuldades para a concretização dessa política. A primeira refere-se aos profissionais aptos ao aconselhamento genético, pois diante a falta de profissionais capacitados em genética clínica no país, os autores questionam como serão ofertados geneticistas em toda a atenção básica, e quais serão os outros profissionais não médicos envolvidos no atendimento na área de genética. A segunda dificuldade envolve a regulamentação da profissão de conselheiros genéticos, com a necessidade de elaboração de um currículo mínimo para a formação do profissional, para que haja a expansão desta atividade para fora das universidades. O terceiro aspecto refere-se à atuação conjunta dos Ministérios da Saúde e da Educação, na formação de profissionais, para que pelo menos os profissionais de curso superior tomem consciência que as questões genéticas acarretam responsabilidades de cunho profissional, pessoal e social.

4.3.2. Resolução Normativa nº 338, de 21 de outubro de 2013

Outra legislação existente em torno das doenças genéticas é a Resolução Normativa nº 338, de 21 de outubro de 2013, em vigor desde 2 de janeiro de 2014. A resolução atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde com cobertura mínima

obrigatória, a serem cobertos por planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999 (BRASIL, 2013b).

Em relação às doenças genéticas, o novo rol estabelece 22 critérios para o uso adequado de tecnologias no rastreamento e tratamento de 29 doenças genéticas (BRASIL, 2014a). Dentre estas doenças, encontra-se a MPS I, ficando estabelecida a “cobertura obrigatória de pacientes de ambos os sexos com diagnóstico enzimático de mucopolissacaridose I (alfa-L-iduronidase- gene IDUA) para aconselhamento genético de parentes de 1º e 2º graus com desejo de engravidar com finalidade de diagnóstico pré-natal”, e a “cobertura obrigatória de feto de ambos os sexos em risco para mucopolissacaridose tipo I, quando a mutação do caso índice for conhecida” (BRASIL, 2013c, p. 11).

4.3.3. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras

A instituição da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, por meio da Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, representa um importante avanço na atenção às doenças raras, com a definição de normas de cuidado específicas para este grupo. A política aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde e institui incentivos financeiros de custeio (CONASS, 2014).

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras considera que doença rara é aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos (CONASS, 2014). Tem como objetivo garantir a integralidade da assistência de pessoas com doenças raras no âmbito do SUS, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento e cuidados paliativos. Os objetivos específicos dessa política são:

“(I) garantir a universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com consequente redução da morbidade e mortalidade; (II) estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS; (III) proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS); (IV) ampliar o acesso universal e regulado das

peças com doenças raras na RAS; (V) garantir às peças com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades; e (VI) qualificar a atenção às peças com doenças raras” (CONASS, 2014).

Em relação ao tratamento das doenças raras, a política tem como princípio incorporar tecnologias indicadas no âmbito do SUS, desde que seja recomendada por órgãos governamentais e aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (CONASS, 2014).

A Conitec é um órgão colegiado de caráter permanente, criada pela Lei 12.401/11 (BRASIL, 2011b). Dessa forma, a decisão de incorporação de tecnologias pela Conitec é colegiada, com composição de 13 membros, que tomam a decisão por meio de evidências científicas e estudos de impacto no orçamento. Antes da criação da Conitec, era atribuição da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC) a incorporação ou retirada de tecnologias no sistema de saúde (BRASIL, 2008). Assim, o governo tem reconhecido a necessidade de desenvolvimento de um grupo de trabalho voltado para a inclusão e exclusão de tecnologias no sistema de saúde, com base em evidências científicas e estudos de impacto no orçamento.

4.4. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011

A Lei 12.401/11 altera a lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, e dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. A lei estabelece que é atribuição do Ministério da Saúde, assessorado pela Conitec, “a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica” (BRASIL, 2011, art. 19-Q). Isto ocorre por meio da instauração de processo administrativo, devendo ser concluído em um período não superior a 180 dias, contado a partir da data em que foi registrado o pedido, e podendo ser prorrogado por 90 dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A referida lei estabelece que, no relatório da Conitec, devem ser observadas as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança da tecnologia avaliada para o processo de decisão. Além de apreciar a avaliação econômica da tecnologia em análise, comparada aos benefícios e custos de outras tecnologias já incorporadas no SUS (BRASIL, 2011a).

Brasil (2011c) destaca que a aprovação da Lei 12.401/11 teve como referência básica o debate promovido pela Audiência Pública sobre Saúde, realizada pelo Supremo Tribunal Federal em 2009. Segundo a análise da publicação, a má gestão de recursos públicos e a ausência de políticas públicas que atendam as normas constitucionais foram frequentes nas falas do meio jurídico e dos representantes da sociedade civil organizada, sendo estes os principais motivos para justificar a não concessão de determinados medicamentos de alto custo pelo SUS. A publicação afirma ainda que o conteúdo desta lei despertou o interesse para discussão, devido ao crescente desenvolvimento de tecnologias em saúde, no qual se desenvolve em um forte mercado de negócios, formando um complexo produtivo e industrial da saúde.

5. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em duas etapas. A primeira etapa é a elaboração de um Parecer Técnico-Científico (PTC) e a segunda etapa é uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO), considerando como hipótese a incorporação do medicamento laronidase no SUS. O PTC é uma ferramenta que subsidia a tomada de decisão sobre a segurança e eficácia de tecnologias em saúde (BRASIL, 2011d) e a AIO estima o eventual impacto econômico referente à incorporação da TRE com laronidase, considerando as tecnologias existentes para o tratamento da MPS I (SILVA et al, 2012). Assim sendo, as duas etapas serão descritas detalhadamente a seguir.

5.1. Parecer Técnico-Científico

5.1.1. Pergunta de investigação

O método PICO foi utilizado para a elaboração da pergunta de pesquisa deste PTC. Dessa forma, quatro elementos foram trabalhados: a população alvo, a tecnologia a ser avaliada, as tecnologias alternativas de comparação e os resultados em saúde de interesse. Assim, no método PICO, se aplica “P” a população de interesse; “I” a intervenção; “C” ao comparador e “O” (do inglês *outcomes*) aos resultados ou desfechos.

Quadro 1 – Componentes integrantes da pergunta do estudo sobre eficácia e segurança da laronidase com base no método PICO

População	Portadores de MPS I
Intervenção	Utilização da TRE com laronidase de forma semanalmente como tratamento para a doença
Comparação	Tratamento convencional ou placebo
Outcomes (desfechos)	<ul style="list-style-type: none"> - Distância percorrida no teste de seis minutos de caminhada. - Capacidade Vital Forçada. - Níveis de GAG na urina. - Redução do número de internações. - Melhoria da qualidade de vida

Fonte: elaboração própria

Pergunta: A utilização da Terapia de Reposição Enzimática com laronidase comparada com placebo ou tratamento convencional é segura e eficaz para pacientes portadores de MPS I?

5.1.2. Bases de dados e estratégia de busca

Para a estratégia de busca por evidências científicas, utilizaram-se as seguintes bases de dados: *Medline* (via *Pubmed*), Biblioteca Cochrane (via BVS) e LILACS, conforme estratégia apresentada no Quadro 2 – Estratégia de busca adotadas nas bases de dados utilizadas. Foram pesquisados estudos publicados até 13 de maio de 2014, a fim de encontrar a melhor evidência disponível sobre a eficácia e a segurança da laronidase.

Quadro 2 – Estratégia de busca adotadas nas bases de dados utilizadas

Base de dados	Termos
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	<i>("laronidase"[all fields] OR "aldurazyme"[all fields] OR "enzyme replacement therapy"[MeSH Terms] OR "Iduronidase"[MeSH Terms] AND "Hurler"[all fields] OR "Mucopolysaccharidosis I"[MeSH Terms]) AND (systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp])</i>
Biblioteca Cochrane (via BVS)	<i>("Mucopolysaccharidosis I" AND "laronidase" OR "iduronidase")</i>
LILACS	<i>("Mucopolysaccharidosis I" AND "laronidase" OR "iduronidase")</i>

Fonte: elaboração própria.

5.1.3. Critérios de seleção e exclusão de estudos

Como critérios de elegibilidade de estudos, optou-se por incluir estudos de revisão sistemática (RS), com ou sem meta-análise, e ensaios clínicos controlados e randomizados (ECR). Foram selecionados estudos em humanos que avaliassem a eficácia e a segurança da laronidase. Não houve restrição de idioma, ano ou local do estudo.

Segundo a classificação de níveis de evidência científica da *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados possui o melhor grau de recomendação; seguido por ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito (CEBM, 2009). Desta forma, neste PTC foram considerados: i) RS, pois utilizam métodos estatísticos para a combinação de resultados de vários estudos, que informam sobre um mesmo resultado, com o propósito de obter uma estimativa do efeito da intervenção avaliada (RYAN, 2013); e ii) ECR, pois descrevem experimentos epidemiológicos com randomização dos sujeitos submetidos à pesquisa em dois grupos (intervenção e controle), e onde os resultados são avaliados rigorosamente a partir dos desfechos encontrados (CEBM, 2014).

5.1.4. Avaliação da qualidade da evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência, foi utilizado o modelo elaborado por Guyatt e Rennie (2006), indicado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011d). Os parâmetros utilizados para a avaliação, conforme o modelo proposto nas Diretrizes, encontram-se no Quadro 5, localizado no item 6.1. Parecer Técnico-Científico.

5.2. Análise de Impacto Orçamentário

A Análise de Impacto Orçamentário (AIO) em saúde busca estimar o impacto no orçamento advindo pela adesão e difusão de uma nova tecnologia em um contexto específico de saúde (FERREIRA DA SILVA et al, 2012). A partir dessa avaliação, procura-se analisar a viabilidade de uma tecnologia, a fim de otimizar o planejamento orçamentário da saúde (MAUSKOPF et al, 2007). Segundo publicação do Ministério da Saúde, a elaboração da AIO estima: “(1) o gasto atual com uma dada condição de saúde, (2) a fração de indivíduos elegível para a nova terapia e (3) o grau de inserção dessa nova terapia após sua incorporação” (BRASIL, 2012b).

5.2.1. Cenários

Na elaboração da AIO, são comparados dois ou mais cenários de custos de uma doença. Assim, normalmente são estimados um cenário de referência e pelo menos um cenário alternativo. O cenário de referência retrata a situação atual da doença analisada, com as opções terapêuticas disponíveis. Neste cenário, são estimados o tamanho da população de interesse e os recursos necessários para o manejo dos portadores da doença. Enquanto isso, no cenário alternativo é estimado os custos da nova intervenção. A partir destes dois cenários, é estimado o impacto orçamentário incremental, pela diferença de custos entre o cenário alternativo e o cenário de referência (BRASIL, 2012b).

5.2.1.1. Cenário de referência

No Brasil, não existe um protocolo clínico específico para a MPS I. Entretanto, existem dois tratamentos disponíveis não incorporados ao sistema de saúde: a TRE com laronidase e o TCTH. Este último é indicado principalmente quando o paciente com a forma mais grave da doença for diagnosticado antes de 2,5 anos de idade, pois esta intervenção pode melhorar os danos neurológicos (JAMESON, JONES & WRAITH, 2014). Dessa forma, diante a ausência de um tratamento específico para a MPS I no SUS, observa-se que o Poder Judiciário efetiva o acesso ao tratamento da MPS I pela

via judicial (BRASIL, 2013a). Segundo dados da Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde, em 2012, o governo desembolsou R\$ 10.597.226,21 para custear a compra da laronidase pela demanda judicial. Assim, este valor será compreendido como cenário de referência, mesmo não sendo conhecido o número de indivíduos que procuraram o Poder Judiciário para a demanda em 2012. O horizonte temporal será de três anos (2014-2016). Para 2014, foi utilizado o gasto com ações judiciais incorrido em 2012 pelo Ministério da Saúde. Nos demais anos (2015 e 2016), será acrescido um fator de ajuste, que se refere ao crescimento do gasto total com ações judiciais da laronidase entre 2012 e 2011, o qual foi de 12%.

5.2.1.2. Cenário alternativo

Neste trabalho, o cenário alternativo reflete uma eventual incorporação da TRE com laronidase no SUS para o tratamento da MPS I, em contraposição ao acesso ao tratamento pela via judiciária no cenário de referência atual. Será considerado apenas um cenário alternativo, tomando como base o método da demanda aferida para a delimitação da população (BRASIL, 2012b). A Tabela 1 sumariza os cenários analisados neste estudo.

Tabela 1: Cenários analisados na análise de impacto orçamentário

Cenários	Definição	Nº de indivíduos	Fonte
Referência	100% da demanda judicial	Desconhecido	Brasil, 2013
Alternativo	100% da demanda aferida	93	Interfarma, 2013

Fonte: elaboração própria

5.2.2. População alvo

O método epidemiológico e o método da demanda aferida são utilizados nas AIO para a definição da população de interesse. No método epidemiológico, são utilizados dados para se estimar o número de indivíduos acometidos por um problema de saúde

em uma determinada faixa etária de interesse. Neste método, é necessária a definição de um local de interesse, o número de habitantes dessa localidade e a faixa etária percentual da população. No método epidemiológico, a população de interesse é obtida utilizando-se a prevalência e/ou incidência da doença nesta localidade. Enquanto isso, o método da demanda aferida é utilizado quando já existem estimativas da população de interesse e a estimativa da população pelo método epidemiológico torna-se desnecessária (BRASIL, 2012b).

Para a definição da composição da população alvo, foram identificados dados na literatura que indicassem o número de pacientes elegíveis para o tratamento com a TRE com laronidase, caso a terapia fosse incorporada no SUS. Segundo a Rede MPS Brasil (2012, citada por BITENCOURT 2013, p. 25) foram registrados 999 pacientes com MPS no país desde 1982 até 2012; destes, 195 apresentaram MPS I. Estimativa recente da Interfarma (2013) indica que 93 portadores de MPS I estão em tratamento no Brasil, e caso a política fosse implementada este número aumentaria para 130 pacientes. Optou-se por considerar os dados da Interfarma para a análise do cenário alternativo, por ser o dado mais recente encontrado.

O tratamento da MPS I com laronidase é indicado de acordo o peso do paciente. A fim de se determinar o impacto orçamentário do medicamento, foi realizada uma pesquisa na literatura que indicasse dados da população alvo, como peso e idade. Wyatt e colaboradores (2012) conduziram um estudo de coorte em um centro de tratamento da Inglaterra, a fim de determinar a história natural de algumas doenças raras, dentre elas a MPS I, além de avaliar a eficácia e o custo da TRE para a doença. Foram identificados pelos centros de tratamento 126 pacientes com MPS I, destes 68 pacientes consentiram em participar do estudo, sendo 34 homens e 34 mulheres. Participaram do estudo 48 (71%) crianças com MPS I (com idade ≤ 16 anos) e 20 adultos (29%). No período de recrutamento para o estudo, a idade média das crianças foi de 7,3 anos (com idade mínima de 0,58 ano e máxima de 15,6 anos) e a idade média dos adultos foi de 24,7 anos (com idade mínima de 16,4 anos e máxima de 37,1).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), a média de peso de uma criança de 7 anos é de 25,1 Kg, e a média de peso de um adulto de 24 anos é de 69,4 kg. Estes valores serão considerados para o cálculo do custo do tratamento para uma criança e para um adulto no cenário alternativo. O estudo de Wyatt

e colaboradores (2012) foi utilizado como parâmetro para a definição de crianças e adultos portadores de MPS I no Brasil, e adaptado conforme estimativas do relatório da Intefarma (2013).

5.2.3. Frascos por faixa de peso

A posologia determinada para o tratamento com laronidase corresponde a 0,58mg/kg/infusão. O tratamento da MPS I com laronidase é indicado de acordo o peso do paciente. Com o propósito de se determinar o custo no cenário alternativo foi realizado o cálculo da quantidade de frascos utilizados para o tratamento em cada faixa etária. A seguir será apresentada a quantidade de frascos utilizados para o tratamento por faixa de peso.

Tabela 2: Quantidade de frascos utilizados para tratamento por faixa de peso

Frascos	Faixa de peso (Kg)
1	≤ 5
2	6 a 10 kg
3	11 a 15 kg
4	16 a 20 kg
5	21 a 25 kg
6	26 a 30 kg
7	31 a 35 kg
8	36 a 40 kg
9	41 a 45 kg
10	46 a 50 kg
11	51 a 55 kg
12	56 a 60 kg
13	61 a 65 kg
14	66 a 70 kg
15	71 a 75 kg
16	76 a 80 kg
17	81 a 85 kg

Fonte: elaboração própria

5.2.4. Custos

De acordo com Daltio e colaboradores (2007), os custos em saúde podem ser divididos em três subtipos: custos diretos, custos indiretos e custos intangíveis. Os custos diretos estão relacionados à intervenção médica, como hospitalizações, procedimentos diagnósticos realizados e terapias instituídas, ou também podem estar envolvidos em relações não médicas, como o gasto com o transporte para o deslocamento até o serviço de saúde. Os custos indiretos referem-se aqueles custos gerados pela doença ou intervenção em que o indivíduo perde produtividade, falta ao trabalho (absenteísmo) ou morre precocemente. Os custos intangíveis referem-se ao custo social e psíquico da doença em torno da dor, sofrimento e limitações impostas pela doença.

Na AIO, devem ser incluídas as consequências diretas de uma nova intervenção em saúde, como custos das intervenções. Contudo, as consequências indiretas em longo prazo não devem ser consideradas (BRASIL, 2012b). Ponderou-se neste estudo apenas os custos diretos relacionados ao preço do medicamento, obtidos por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e o custo do tratamento hospitalar, disponível no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), o qual será assumido como custo da infusão.

Para o cálculo do valor da laronidase, utilizou-se o preço de fábrica do medicamento com ICMS de 18%, de acordo com a CMED, que corresponde a R\$ 1.411,94. A este valor, aplicou-se um desconto do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 21,92% (ANVISA, 2013). Assim, o preço do medicamento laronidase considerado neste trabalho foi de R\$ 1.102,45. O CAP representa um desconto mínimo obrigatório aplicado sobre o Preço Fabrica (PF) de alguns medicamentos em compras públicas (ANVISA, 2014e).

Como a administração da laronidase é realizada de acordo com o peso do paciente, deve-se multiplicar o valor do medicamento pela quantidade de frascos necessários em cada faixa de peso. Cada frasco do medicamento deve ser utilizado uma única vez (ANVISA, 2014b), por isso dependendo do peso do paciente, pode haver o descarte de frascos do medicamento que não sejam utilizados em sua completude.

Além do custo relacionado à compra do medicamento, a TRE com laronidase requer outros custos para a realização do procedimento. Segundo o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), o custo do tratamento hospitalar de distúrbios metabólicos (procedimento: 03.03.03.004-6), o qual inclui a MPS I (CID E760) corresponde a R\$ 139,42, sendo R\$ 115,92 do serviço hospitalar e R\$ 23,50 do serviço profissional (BRASIL, 2014f). Este valor será adotado como custo da infusão da laronidase. Para o cálculo dos custos da doença, os custos do medicamento e da infusão serão somados.

Quadro 3: Informações sobre a laronidase

Princípio ativo	Laronidase
Nome comercial	Aldurazyme
Empresa	Genzyme/BioMarin
Registro na Anvisa	2005
Posologia	0,58 mg/kg
Preço CMED da laronidase com o ajuste CAP	R\$ 1.102,45.
Custo da infusão	R\$ 139,42

Fonte: Elaboração própria

A TRE normalmente é realizada em hospitais devido a riscos relacionados à infusão, como reações anafiláticas. Porém, infusões em ambiente domiciliar também são relatadas devido a viabilidade e segurança para alguns pacientes (VALAYANNOPOULOS & WIJBURG, 2011). Para amenizar possíveis riscos de reações adversas, recomenda-se que sejam administrados antipiréticos e/ou anti-histamínicos aproximadamente 60 minutos antes do início da infusão (ANVISA, 2014b).

Para o cálculo da quantidade de frascos necessários para o tratamento por faixa de peso, utilizou-se posologia indicada para o tratamento com laronidase (0,58mg/kg/infusão) multiplicada pelo peso individual do paciente, resultando em diferentes doses do medicamento a serem utilizados com base no peso individual.

Assim, dividiu-se o valor da dosagem encontrada de acordo o peso do paciente, pelo volume total do frasco (2,9 mg).

5.2.4.1. Cálculo do cenário alternativo

Para o cálculo do custo semanal, mensal e anual da TRE com laronidase por indivíduo no cenário alternativo, foram aplicadas as respectivas fórmulas a seguir:

Custo semanal por indivíduo:

$$[((P \times Q1) + Cinf) \times 1] + [((P \times Q2) + Cinf) \times 1]$$

Custo mensal por indivíduo:

$$[((P \times Q1) + Cinf) \times 4] + [((P \times Q2) + Cinf) \times 4]$$

Custo anual por indivíduo:

$$[((P \times Q1) + Cinf) \times 52] + [((P \times Q2) + Cinf) \times 52]$$

Em que:

P = preço do medicamento

Q1 = quantidade de frascos para o tratamento de uma criança

Q2 = quantidade de frascos para o tratamento de um adulto

Cinf = custo da infusão

52 = representa o total de semanas no período de um ano

0,66 = percentual de crianças com MPS I

0,27 = percentual de adultos com MPS I

Para o cálculo do custo anual da TRE com laronidase por grupo de portadores de MPS I no cenário alternativo, conforme adaptações do estudo de Wyatt e colaboradores (2012) e o relatório da Intefarma (2013) foi aplicada a seguinte fórmula:

Custo anual para a população alvo de portadores de MPS I, caso a laronidase fosse incorporada no SUS, em 2014:

$$\{ [((1.102,45 \times 5) + 139,42) \times 52] \times 0,66 \times 93 \} + \{ [((1.102,45 \times 14) + 139,42) \times 52] \times 0,27 \times 93 \}$$

5.2.4.2. Impacto Orçamentário Incremental

Após a definição dos cenários de interesse e a composição dessa população (adultos e crianças), foi calculada a análise de impacto orçamentário incremental (AIOI), que consiste na diferença entre o cenário alternativo e o cenário de referência (BRASIL, 2012b). Dado pela seguinte fórmula:

Quadro 4: Fórmula para o Impacto Orçamentário Incremental

Impacto Orçamentário Incremental = (NiNt x CtNt) - (NtA x CttA)
<p>Em que:</p> <p>NiNt = número de indivíduos usando o novo conjunto de tratamentos formado a partir da incorporação da nova intervenção em estudo</p> <p>CtNt = custo total do novo tratamento</p> <p>NtA = número de indivíduos usando o atual conjunto de tratamentos disponível</p> <p>CttA = custo total do tratamento atual</p>

Fonte: BRASIL, 2012b

Neste trabalho, a AIO foi calculada com base em um horizonte temporal de três anos, sendo estimado o impacto orçamentário da TRE com laronidase no SUS para o triênio 2014-2016.

5.2.5. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade aplicada neste trabalho avaliou as incertezas nas estimativas de custo dos cenários de interesse. Assim, seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde, nesta análise de sensibilidade será recalculada toda a análise de impacto orçamentário após alteração em uma ou mais variáveis da AIO. Portanto, a análise de sensibilidade resulta em novos cálculos, conforme as alterações nas variáveis empregadas pela AIO (BRASIL, 2012b). A Tabela 3 mostra as variáveis avaliadas pela análise de sensibilidade e os valores avaliados.

Tabela 3: Análise de sensibilidade

Variáveis	Limite inferior	Valor padrão	Limite superior
População	60	93	130
Nº de frascos/crianças	4	5	6
Nº de frascos/adultos	13	14	15
Custo da infusão	R\$ 0,00	R\$ 139,42	R\$ 200,00
Preço da laronidase	R\$ 661,47	R\$ 1.102,45	R\$ 1.411,94
Judicialização	R\$ 9.481.879,61	R\$ 10.597.226,21	R\$ 11.868.893,36

Fonte: Elaboração própria

Para a avaliação da população de interesse foi utilizado como valor padrão o número de pacientes atualmente tratados no Brasil de acordo com relatório da Interfarma (2013). Para o limite inferior, admitiu-se que existem 60 pacientes com MPS I no país (VIEIRA; et al, 2008); para o limite superior, assumiu-se a estimativa da Interfarma (2013) de que haveriam 130 pacientes caso a política nacional para doenças raras fosse implementada.

Simulou-se que crianças e adultos usariam um frasco do medicamento a menos como limite inferior e um frasco a mais como limite superior, justificando uma possível variação no peso do indivíduo, pois a posologia da laronidase é determinada conforme o peso do paciente.

Para o custo da infusão, aplicou-se o custo do tratamento hospitalar para distúrbios metabólicos. E admitiu-se como limite inferior o custo de infusão igual a zero, e como limite superior R\$ 200,00. Para o preço da laronidase, utilizou-se o preço CMED com o ajuste CAP. Como limite inferior, aplicou-se um desconto de 40% sobre esse valor, que simularia uma eventual compra centralizada do Ministério da Saúde; e como limite superior aplicou-se o preço CMED de fábrica sem o ajuste CAP de 21,92%, correspondendo a R\$ 1.411,94.

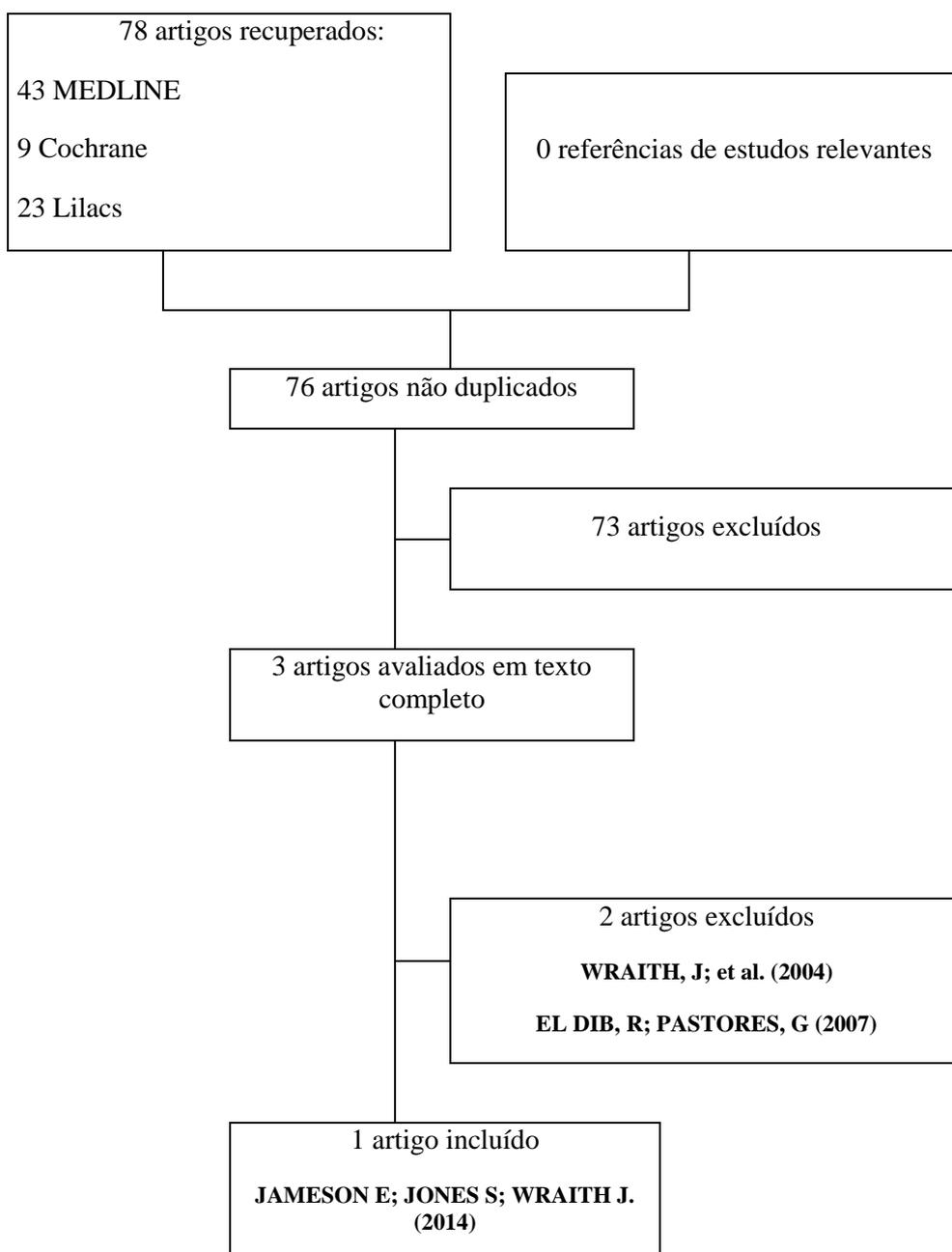
Para a variável judicialização, utilizou-se o valor dispendido pelo Ministério da Saúde para a compra da laronidase em 2012. Para o limite inferior, utilizou-se o valor desembolsado para a compra do medicamento em 2011, e como limite superior ajustou-se o valor padrão em 12%, que corresponde à diferença percentual entre o valor desembolsado pelo governo entre 2011 e 2012. Na análise de sensibilidade, todos os valores foram calculados para o período de um ano.

6. RESULTADOS

6.1. Parecer Técnico-Científico

Após a estruturação da pergunta de investigação, foi realizada a seleção de estudos para a elaboração do PTC (Figura 1). A partir da estratégia de busca, foram localizados 78 estudos nas bases de dados.

Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos



Fonte: Elaboração própria

A partir dos estudos selecionados, foi realizada uma busca ativa nas referências desses artigos, a fim de identificar outros estudos não localizados por meio da estratégia de busca utilizada; porém, nenhum estudo foi incluído. Os critérios de inclusão e exclusão de artigos foram definidos com base na pergunta que norteia este PTC e assim foram selecionados três estudos para avaliação em texto completo. O estudo incluído neste PTC é uma revisão sistemática recente conduzida por Jameson, Jones & Wraith (2014), sendo analisada neste PTC a sua terceira edição, publicada em 2014. Esta revisão sistemática incluiu apenas um ensaio clínico (Wraith et al., 2004), porém um ensaio clínico de fase III que demonstrou ser de boa qualidade. Diante disso, levando-se em consideração os outros dois estudos selecionados para leitura, o ensaio clínico de Wraith e colaboradores (2004) foi excluído por ser o mesmo estudo pertencente à revisão sistemática incluída neste PTC, e pela revisão sistemática de ensaio clínico controlado randomizado ter o melhor grau de recomendação (CEBM, 2009). O estudo de El Dib & Pastores (2007) também foi excluído por ser uma revisão sistemática com a inclusão apenas do estudo de Wraith e colaboradores (2004), porém uma revisão sistemática de 2007, em contraposição a revisão sistemática de 2014 incluída neste PTC.

A revisão sistemática selecionada (JAMESON, JONES & WRAITH, 2014) demonstrou ser de boa qualidade: nível de evidência 1A. 1) avaliou a eficácia e segurança da laronidase; 2) baseou-se numa pergunta estruturada e sensível, com busca detalhada; 3) com avaliação reproduzível; 4) elaborada a partir de um ECR, duplo-cego, placebo controlado, estudo de fase III; 5) os desfechos avaliados foram relevantes, contudo, a qualidade de vida e a mortalidade foram avaliados como desfechos secundários. O Quadro 5 avalia os parâmetros utilizados para avaliação da qualidade da RS selecionada (JAMESON JONES & WRAITH, 2014).

Quadro 5: Parâmetros para avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas

Parâmetros	JAMESON E; JONES S; WRAITH J., 2014
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Não se aplica, pois apenas um estudo foi incluído nesta RS.
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim

Fonte: Adaptado por Guyatt, G., RENNIE, D. Diretrizes para Utilização da Literatura Médica: fundamentos para a prática clínica da medicina baseada em evidências. Ed. Artmed, 1º edição, Porto Alegre, 2006.

O ensaio clínico incluído na revisão sistemática avaliou os seguintes resultados primários: 1) níveis de GAGs na urina; 2) a função respiratória avaliada por testes de função pulmonar, como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV 1); 3) a capacidade vital forçada (FVC), 4) e o desempenho de resistência avaliado no teste de caminhada de seis minutos (6MWT). E os seguintes resultados secundários: 1) os efeitos adversos do tratamento, particularmente a incidência de reações adversas alérgicas a laronidase; 2) aumento em títulos de anticorpos e problemas ocasionados pelo tratamento; 3) a produção de anticorpos; 4) eventos ecocardiográficos (medidas da função sistólica e diastólica, hipertrofia e doença da válvula); 5) altura; 6) a melhora dos sintomas de hipoventilação noturna e apneia do sono; 7) qualidade de vida; 8) mortalidade; 9) efeitos sobre a cognição (com base no padrão de teste psicotécnico adequado à idade); e 10) volume do fígado. O Quadro 6 sumariza os resultados extraídos da revisão sistemática selecionada para os desfechos que obtiveram resultado

estatisticamente diferente entre os grupos laronidase e placebo (JAMESON; JONES; WRAITH, 2014).

Quadro 6 – Resultados da revisão sistemática selecionada

Estudo	Tipo de estudo/População	Desfechos	Resultados
<p>JAMESON E; JONES S; WRAITH J., 2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> - RS de um ECR (45 pacientes); - Estudo de fase III, duplo-cego, placebo-controlado de 26 semanas, randomizado, multinacional; - Avaliou a laronidase na dose de 0,58 mg/kg/semana <i>versus</i> placebo; - Portadores de MPS I. 	<ul style="list-style-type: none"> - O grupo laronidase conseguiu melhoras na porcentagem da capacidade vital forçada em comparação ao placebo, no teste de caminhada de seis minutos. - Redução nos níveis de GAG urinários; - Melhora na hepatomegalia, apneia do sono e hipopnéia; - Reações adversas leves relacionadas a perfusão ocorreram nos dois grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução média de 54,1% na excreção urinária de GAG no grupo laronidase, e aumento médio de 47,3% no grupo placebo. - Aumento de 5,6 pontos percentuais da capacidade vital forçada normal no grupo laronidase comparada ao grupo placebo. - Aumento de 38,1 metros no teste de caminhada de seis minutos no grupo laronidase comparado ao grupo placebo. - Ambos os grupos avaliados apresentaram reações adversas relacionadas a infusão do medicamento, principalmente rubor, febre, dor de cabeça e erupção. - Houve melhoras nos sintomas de hipoventilação noturna e apneia do sono com diminuição média de 3,6 eventos por hora no grupo laronidase. - Diminuição média no volume do fígado de 18,9% no grupo laronidase e aumento de 1,3% no grupo placebo.

Fonte: Elaboração própria

Os principais resultados da RS indicam que após 26 semanas de tratamento, os pacientes que receberam tratamento com laronidase tiveram um aumento médio de

5,6% na capacidade vital forçada normal prevista comparada ao grupo placebo. O grupo tratado com laronidase também apresentou um aumento médio de 38,1 metros no teste caminhada de seis minutos comparada ao grupo placebo. A excreção urinária de GAG foi reduzida no grupo laronidase. A hepatomegalia, apneia do sono e hipopneia também tiveram melhoras. Em relação à segurança, os efeitos adversos do tratamento referem-se a reações alérgicas a laronidase, aumento no título de anticorpos e problemas relacionados ao tratamento. Para a análise do estudo foram consideradas as seguintes medidas de análise: intervalo de confiança (IC), desvio padrão (DP), odds ratio (OR) e diferença média (DM). A seguir serão apresentados detalhadamente os principais desfechos analisados:

- Níveis de GAG na urina

O ensaio clínico conduzido por Jameson, Jones & Wraith (2014) mostrou uma significativa redução nos níveis de GAG na urina no grupo laronidase, uma redução média de 54,1% na excreção urinária comparada com um aumento médio de 47,3% no grupo de placebo ($P = <0,001$); desvios padrão não foram incluídos no artigo.

- Função respiratória

O grupo laronidase melhorou a função respiratória após 26 semanas de tratamento, com um aumento médio de 5,6 pontos percentuais da capacidade vital forçada prevista, comparada com o grupo placebo (média 3,0, $P = 0,009$), mediana 5,60 (IC 95% 1,24-9,96).

- Resistência de desempenho avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos

Ao final do tratamento, o grupo laronidase teve um aumento de 38,1 metros no teste de caminhada de seis minutos comparado com o grupo placebo (mediana 38,5, $P = 0,066$).

- Efeitos adversos no tratamento, principalmente a incidência de reações alérgicas a laronidase, aumento em títulos de anticorpos e problemas ocasionados pelo tratamento.

Todos os pacientes analisados no estudo tiveram pelo menos um evento adverso, exceto um paciente. As reações relacionadas com a infusão tiveram uma incidência semelhante nos dois grupos e consistiram principalmente por rubor, febre, dor de cabeça

e erupção (32% no grupo laronidase e 48% no grupo placebo). A maioria das reações adversas foi leve, e nenhuma necessitou de intervenção médica ou interrupção da infusão; entre o grupo laronidase e o grupo placebo, não houve diferença significativa, OR 0,51 (IC 95% 0,15-1,71).

- Produção de anticorpos

Houve um aumento na produção de anticorpos em pacientes pertencentes ao grupo laronidase, especificamente em 91% dos pacientes (20 de 22 pacientes), com a produção de anticorpos IgG, em um tempo médio de soroconversão de 52,6 dias (variação de 20 a 106). Porém, no final do estudo, a maioria dos níveis de anticorpos estavam em declínio.

- Melhora nos sintomas da hipoventilação noturna e apneia do sono

A média do índice de apneia-hipopnéia (IAH) diminuiu 3,6 eventos por hora no grupo laronidase comparada ao grupo placebo, porém, sem significância estatística (P = 0,145).

- Mortalidade

Em nenhum grupo houve óbitos.

- Efeitos sobre a cognição

Este efeito não foi relatado no estudo.

- Volume do fígado

Houve redução no volume do fígado no grupo laronidase. Neste grupo, 13 de 18 (72%) participantes tinham volumes anormais no fígado, e ao final do estudo atingiram volumes normais, diferente do que ocorreu no grupo placebo, em que 3 de 14 (21%) atingiram volumes normais. A redução média no volume do fígado de 18,9% no grupo laronidase e um aumento de 1,3% no grupo placebo, mediana 20,00 (IC 95% 8,93-31,07).

6.2. Análise de Impacto Orçamentário

Como já explicitado anteriormente, para se aferir o impacto orçamentário foi considerado o cenário de referência, o qual foi considerado o valor gasto pelo governo em 2012 com a demanda pelo medicamento por via judicial. No cenário alternativo, foi considerado a incorporação da TRE com laronidase em âmbito nacional. Além disso, foram acrescentados a este valor os custos do medicamento e da infusão do medicamento.

6.2.1. Custos por cenários

Tabela 4: Custos da Terapia de Reposição Enzimática com laronidase por semana, mês e ano por indivíduo

Custos por indivíduo no cenário alternativo			
Faixa etária	Semanal	Mensal	Anual
Criança	R\$ 5.651,67	R\$ 22.606,68	R\$ 293.886,84
Adulto	R\$ 15.573,72	R\$ 62.294,88	R\$ 809.833,44

Fonte: Elaboração própria

O custo da TRE com laronidase é maior entre os adultos, devido a posologia do medicamento ser de acordo com o peso do paciente, e consequentemente este grupo utilizar uma maior quantidade de frascos do fármaco para o tratamento. Dessa forma, o custo semanal, mensal e anual de um paciente adulto é quase o triplo (2,75) do custo de uma criança.

Tabela 5: Custos da Terapia de Reposição Enzimática com laronidase por cenários analisados e cálculo do impacto orçamentário incremental

Ano	Cenário de referência	Cenário alternativo para portadores de MPS I			Impacto Orçamentário Incremental
	Custo (R\$)	Faixa etária	n	Custo (R\$)	Custo (R\$)
2014	10.597.226,21	Criança	66	19.396.531,44	30.664.808,11
		Adulto	27	21.865.502,88	
		Total	93	41.262.034,32	
2015	11.868.893,35	Criança	66	19.589.545,06	29.807.242,92
		Adulto	27	22.086.591,21	
		Total	93	41.676.136,27	
2016	13.293.160,56	Criança	66	19.784.527,93	28.801.302,59
		Adulto	27	22.309.935,22	
		Total	93	42.094.463,15	
Total do triênio	35.759.280,12	125.032.633,74			89.273.353,62

Fonte: Elaboração própria

Houve um aumento de 349,65% entre o cenário de referência e o cenário alternativo no triênio analisado. Enquanto que o impacto no orçamento caso a tecnologia seja incorporada no SUS é mais que o dobro (2,49) do valor gasto no cenário de referência. A Tabela 5 mostra que o impacto orçamentário incremental vem diminuindo no período analisado, isto ocorre porque o custo com a judicialização da saúde vem crescendo (12%) mais que o valor do medicamento (1%), considerando a diferença no valor do fármaco entre 2014 e 2013. Além disso, o custo do cenário alternativo é mais que o triplo (3,49) do valor gasto com a judicialização, porém não se sabe quantos indivíduos estão sendo tratados com a atuação do Poder Judiciário.

6.2.2. Resultados da análise de sensibilidade por cenários

Tabela 6: Resultados da análise de sensibilidade

Variáveis	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Dispersão entre limite inferior e limite superior	Percentual em relação a dispersão (%)
População	26.404.302,60	57.811.260,00	31.406.957,40	43,05
Nº de frascos/criança	37.478.425,92	45.045.642,72	7.567.216,80	10,37
Nº de frascos/adulto	39.714.194,52	42.809.874,12	3.095.679,60	4,24
Custo da infusão	40.587.799,20	41.554.999,20	967.200,00	1,33
Preço da laronidase	25.026.914,64	52.556.218,16	27.529.303,52	37,74
Judicialização	9.481.879,61	11.868.893,35	2.387.013,74	3,27

Fonte: Elaboração própria

O número populacional e o preço da laronidase foram as duas variáveis que mais oscilaram na análise de sensibilidade. A variável populacional representa 43% da incerteza do modelo, e o preço da laronidase representa 37% de incerteza. A variação no número populacional compreende a necessidade de uma boa estimativa de portadores de MPS I no Brasil para uma correta estimativa do impacto orçamentário da TRE com laronidase no SUS.

7. DISCUSSÃO

A análise da revisão sistemática incluída neste trabalho (JAMESON; JONES & WRAITH, 2014) permite observar que a administração da TRE com laronidase traz benefícios marginais para os portadores de MPS I. Segundo o estudo, comparando-se o uso da tecnologia ao placebo, os principais resultados trazidos com a aplicação da laronidase indicam melhora na capacidade vital forçada (aumento de 5,6%), aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (38,2 m), redução na excreção urinária de GAG (54,1%), diminuição no volume do fígado (18,9%) e melhora na apneia do sono e hipopneia (diminuição média de 3,6 eventos por hora).

Assim, a melhora percentual mostra que a TRE com laronidase traz benefícios marginais resultante de um pequeno ganho clínico. No Canadá, o financiamento da tecnologia não foi recomendado pelo *Canadian Expert Drug Advisory Committee* devido ao reduzido benefício em desfechos clínicos, a possibilidade de efeitos adversos e a negação da relação de custo-efetividade do tratamento (CEDAC, 2014). Para Diniz, Medeiros & Schwartz (2012) o tratamento da MPS I com laronidase reverte parcialmente alguns sintomas da doença, porém não previne nem estabiliza a doença. Por isso, para os autores a magnitude do benefício da tecnologia é pequena.

Além disso, a laronidase é um medicamento de alto custo. Em 2014, de acordo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos o preço da tecnologia com desconto CAP, corresponde a R\$ 1.102,45, valor semelhante à compra de 1.800 frascos do medicamento realizada pela Secretária de Saúde do Rio Grande do Sul, no dia 07/05/13 por via administrativa, equivalente a R\$ 1.078, 90 (BRASIL, 2013d). Neste cenário, torna-se discutível se a melhora clínica da TRE com laronidase é válida para o custeio da doença. Ademais, deve-se ressaltar que a posologia do tratamento com laronidase é realizado conforme o peso do paciente, ou seja, normalmente são necessários vários frascos do medicamento para um único indivíduo, o que aumenta o custo do tratamento. Neste trabalho foi considerado que uma criança necessita de cinco frascos e um adulto de quatorze frascos.

Contudo, pautando-se pelo princípio da equidade todos os indivíduos devem receber assistência à saúde de forma igualitária. Segundo Drummond e colaboradores (2007), pacientes com doenças raras devem ter o mesmo acesso ao tratamento daqueles que pacientes que sofrem de outras doenças mais frequentes. Os autores reconhecem que

muitos pacientes com doenças raras sofrem carência no desenvolvimento de medicamentos comercial, o que dificulta a aplicação do princípio da equidade. Para Souza e colaboradores (2010) a incorporação de tecnologias no sistema de saúde necessita da definição de modelos de avaliação adequados que considerem aspectos técnicos e éticos, e que possam reconhecer o real benefício terapêutico desses medicamentos.

Este estudo indica que o impacto orçamentário incremental da TRE com laronidase no SUS é alto (R\$ 89.273.353,62). Porém, analisando-se o custo incremental nota-se que ele diminuiu no período apreciado, enquanto isso, com a judicialização da saúde o custo do tratamento tem tendência a aumentar. Isto ocorre porque a taxa de crescimento da judicialização da saúde é maior (12%) do que o crescimento do preço do medicamento (1%). Nesse sentido, pensando-se a longo prazo seria favorável ao governo a incorporação da laronidase no SUS, pois juntamente com a baixa taxa de crescimento do custo incremental caso a tecnologia seja incorporada, o governo também teria um maior poder de barganha por meio da compra centralizada do medicamento.

A análise de sensibilidade indicou que a variação no preço do medicamento pode gerar alterações significativas com o desconto ou aumento no preço da tecnologia. Assim, caso o Ministério da Saúde, por meio de uma compra centralizada, conseguisse reduzir o preço do medicamento em 40%, o custo da tecnologia seria de R\$25.026.914,64 no período de um ano, diferente do cenário alternativo analisado em 2014, o qual o custo da tecnologia seria de R\$ 41.262.034,32.

A partir da análise da literatura encontrada nas bases de dados pesquisadas, observou-se que o último ensaio clínico randomizado que demonstrou ser de boa qualidade refere-se ao ano de 2004 (EL DIB & PASTORES, 2007; JAMESON, JONES & WRAITH, 2014), o qual foi conduzido por Wraith, et al (2004). Assim sendo, nos últimos dez anos não houve interesse da indústria farmacêutica para a incorporação da laronidase no sistema de saúde. Até o momento, não há pedido de incorporação da laronidase no SUS. Segundo informações da Conitec, nem a empresa detentora do registro do medicamento, nem nenhum outro representante da sociedade civil ou área interna do Ministério da Saúde pediu solicitação para a incorporação da laronidase.

Com a ausência de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade mais atuais, pode-se inferir que a judicialização da saúde está sendo vantajosa para a indústria

farmacêutica. O alto custo da tecnologia dificulta o acesso da população ao medicamento por meio da compra direta, assim a judicialização da saúde possibilita este acesso. Apesar de as doenças raras atingirem um número reduzido de pessoas, o conjunto de indivíduos que necessita de drogas órfãos gera um mercado atraente para a indústria farmacêutica, com alto nível de reembolso devido o alto preço das tecnologias. Entre 2001 e 2010, a taxa de crescimento anual do mercado de medicamentos órfãos foi de 25,8%, comparado aos 20,1% do mercado de medicamento para doenças prevalentes (FORBES, 2012). Logo, é necessária a atuação do governo neste cenário para o incentivo à pesquisa e o desenvolvimento de alternativas que reduzam o preço da tecnologia.

Neste contexto, a fim de estimular pesquisas e a produção de medicamentos órfãos, alguns países estão adotando medidas de incentivo e regulação do mercado farmacêutico. Nos Estados Unidos e na União Europeia há cinco tipos de incentivos principais em desenvolvimento, são eles: (1) procedimento centralizado de análise, o qual promove apoio à pesquisa e facilita a condução de projetos, como com a autorização de comercialização do fármaco; (2) assistência a protocolos, com a orientação das agências reguladoras na verificação da segurança do fármaco em um tempo reduzido; (3) acesso a fundos para financiamento de pesquisa, para o financiamento de drogas órfãos; (4) isenção tributária e redução de taxas, e (5) exclusividade de mercado por um determinado período (WIEST, 2010).

São escassos os estudos na literatura que associem a TRE com a frequência de intervenções médicas. Contudo, segundo estudo conduzido por Bitencourt e colaboradores (2014), com nove pacientes portadores de MPS I, em um único centro de referência, houve diferença no número/ano/paciente de internações e exames após a administração da TRE. Nos dois períodos analisados, a principal causa de internação é decorrente a problemas respiratórios. Enquanto o aumento no número de exames realizados após a administração da TRE justifica-se principalmente pelo aumento na solicitação de dosagem de GAG urinários no primeiro ano de TRE.

Assim, o estudo exposto indicou um aumento no número de internações e exames após a administração da TRE (BITENCOURT, 2014). Isto indica que a administração da terapia não reduz os custos da doença, pelo contrário, o estudo indicou um aumento no custo do paciente para sistema de saúde. Porém, no estudo de Bitencourt (2013), os autores salientam que apesar do aumento no custo após a TRE, o impacto deste custo é

menor quando comparado a não administração da TRE, devido à baixa frequência de procedimentos cirúrgicos e internações hospitalares neste grupo.

Os achados do estudo sugerem que a TRE não alterou a história natural da MPS I, entretanto, isto pode ser devido ao atraso para o início do tratamento e pela progressão da doença. Os autores concluem que pacientes submetidos a TRE geram menos custo para o SUS, quando comparados a pacientes que realizam apenas o tratamento sintomático, excluindo-se o custo com as infusões. Mesmo assim, para os autores, “a cada ano de vida do paciente ocorre um incremento no custo do tratamento” (BITENCOURT, 2013, p. 130).

No entanto, são necessárias mais evidências científicas que avaliem as intercorrências da doença quando administrada a terapia. Diante a limitação de estudos nesta perspectiva, os custos com internações e exames não foram computados nos custos com a TRE nesta monografia. A escassez de estudos que associem a frequência de intervenções médicas e a TRE foi uma das limitações encontradas neste trabalho.

O uso de evidências científicas para o processo de decisão em saúde torna-se cada vez mais necessário diante a limitação de recursos e a necessidade de decisões mais adequadas para a otimização de recursos e a garantia de decisões seguras e efetivas. As doenças raras enfrentam um dilema específico neste aspecto, pois os estudos científicos são escassos para este grupo de doenças, ou quando existem, as evidências apresentam limitações, como estudos com um reduzido número de participantes, avaliação de desfechos intermediários, entre outros. Esta limitação deve estimular a produção de evidências científicas e estudos econômicos e sociais para este grupo de doenças. Apesar de as doenças raras afetarem um reduzido número de pessoas, conforme a sua definição, este grupo de doenças apresenta um elevado custo ao orçamento do setor saúde, e necessita de atenção especial.

O campo da saúde coletiva pode contribuir com a elaboração de pesquisas, ferramentas e discussões em torno de problemas de saúde pública, a fim de firmar e por em prática os princípios do SUS garantidos pela Lei 8.080/90 e o direito à saúde assegurado pela Carta Magna (BRASIL, 1988). Na gestão em saúde, dilemas desta ordem devem ser solucionados fundamentando-se em conhecimentos científicos, econômicos, sociais e bioéticos. Portanto, o conhecimento em saúde coletiva possui uma visão ampliada da saúde pública, e pode subsidiar o processo de decisão em saúde. A inserção desse conhecimento na avaliação de tecnologias em saúde pode ajudar na

incorporação ou exclusão de tecnologias na perspectiva do SUS, assegurando os princípios defendidos pelo movimento da Reforma Sanitária, durante a 8ª Conferência Nacional de Saúde, realizada em Brasília, em março de 1986 (BRAVO, 2006; VARGAS, 2008). Além disso, o campo da saúde coletiva também pode oferecer assessoria técnica ao Poder Judiciário para auxiliá-lo em sua decisão.

8. CONCLUSÃO

O reduzido número de evidências científicas para as doenças raras e o baixo quantitativo de participantes nos estudos limita a avaliação do tratamento para este grupo de doenças. Os resultados deste trabalho indicam que a TRE com laronidase é eficaz em alguns desfechos, pois melhora alguns sintomas clínicos, e é segura para o tratamento da MPS I, apresentando apenas reações adversas leves. Contudo, a tecnologia apresenta um elevado custo. A revisão sistemática incluída não indica que a aplicação da laronidase melhore a qualidade de vida dos pacientes, ou aumente a expectativa de vida.

O processo de incorporação de tecnologias no sistema de saúde torna-se complexo devido a diversos fatores como a asseguaração dos princípios do SUS, o direito à saúde firmado na CF/88 e o impacto no orçamento do setor saúde. Dessa forma, tomando como referência o direito à saúde, o princípio da equidade e a redução no custo da laronidase caso a tecnologia seja incorporada, contrariando o custo com a judicialização da saúde, recomenda-se fracamente a incorporação da laronidase no SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BITENCOURT, F. **Aspectos farmacoeconômicos associados à terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridoses tipo I, II e VI: um estudo com ênfase em intervenções médicas.** 2013. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2013.

BITENCOURT, F; et al. A terapia de reposição enzimática pode mudar a frequência de intervenções médicas na mucopolissacaridose tipo I? Um estudo retrospectivo e exploratório. **Clinical and Biomedical Research.** v. 34, n. 1, p. 11-20. 2014.

BRAVO, M. Política de Saúde no Brasil. **Serviço Social e Saúde: formação e trabalho profissional,** 2006.

BOY, R; SCHRAMM, F. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cadernos de Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 25, n. 6, p. 1276-1284, jun. 2009.

BRASIL. Portaria nº 2.587, de 30 de outubro de 2008. Dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt2587_30_10_2008.html>. Acesso em: 26 maio 2014. BRASIL, 2008.

_____. Portaria nº 81 de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2009/GM/GM-81.htm>>. Acesso em: 21 jan. 2014.

_____. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, 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. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>. Acesso em 25 de maio de 2014. BRASIL, 2011a.

_____. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/DECRETO-7646-CONITEC.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2014. BRASIL, 2011b.

_____. Ministério da Saúde. Nova Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública,** São Paulo, v. 45, n. 5, out. 2011. Disponível em

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000500024&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 26 maio 2014. BRASIL, 2011c.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.** – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). 2011d.

_____. Portal Brasil. Portadores de doenças raras recebem tratamento pelo SUS. 2012a. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/portadores-de-doencas-raras-recebem-tratamento-pelo-sus>>. Acesso em: 21 jan. 2014.

_____. 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 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia.** – Brasília : Ministério da Saúde, 2012b. 76 p.: il. – (Série A: Normas e manuais técnicos).

_____. 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. 2013a.

_____. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil:** promulgada em 05 de outubro de 1988. Disponível em: <http://www.senado.gov.br/legislacao/const/con1988/CON1988_05.10.1988/CON1988.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2013.

_____. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde: RN 338/2013. Rio de Janeiro: ANS, 2013b. 179 p. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/ProdEditorialANS_Rol_de_Procedimentos_e_eventos_em_saude_2014.pdf>. Acesso em: 26 jan. 2014.

_____. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Anexo da Nota N° 876/GGRAS/DIPRO/ANS de 4 de dezembro de 2013. 2013c. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/images/stories/noticias/pdf/anexo%20nota%20cnica%20analise%20molecular%20de%20dna.pdf>>. Acesso em: 27 jan. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. 2013d. Disponível em: <<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>>. Acesso em 05 jun. 2014.

_____. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Começam a valer as novas coberturas dos planos de saúde. 2014a. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/a->

ans/sala-de-noticias-ans/consumidor/2331--a-partir-de-2012014-comecam-a-valer-as-novas-coberturas-dos-planos-de-saude>. Acesso em 26 jan. 2014.

_____. Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bulário eletrônico. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp>. Acesso em: 29 maio 2014. Anvisa, 2014b.

_____. Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de Produto – Medicamento. 2014. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp. Acesso em: 06 jun. 2014. Anvisa, 2014c.

_____. Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de regulação do mercado de medicamentos: Comunicado nº 5, de 5 de setembro de 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/84d7c400413cf63b8ad38fa8d08ea2d4/Comunicado+5+novo+valor+CAP+2013.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 26 jun. 2014d.

_____. Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa). Pós-Comercialização Pós-Uso/Regulação de Mercado/Assunto de Interesse/Compras Públicas/Perguntas e Respostas. 2014e. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Compras+Publicas/Perguntas+e+Respostas++Compras+Publicas>>. Acesso em: 26 jun. 2014.

_____. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0303030046/06/2014>>. Acesso em: 07 jun. 2014. BRASIL, 2014f.

THE CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE (CEDAC). [site da Internet]. Disponível em: <http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aldurazyme_2005July14.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2014.

CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (CEBM). OCEBM Table of Evidence Glossary. 2014. Disponível em: <<http://www.cebm.net/?o=1116>>. Acesso em 18 abril 2014.

CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (CEBM). Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponível em: <<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>>. Acesso em 18 abril 2014.

CLARKE, L.; HEPPNER, J. Mucopolysaccharidosis Type I. 31 out. 2002 [Atualizado em 21 jul. 2011]. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, et al., editors. **GeneReviews**. Seattle (WA): Universidade de Washington, Seattle; 1993-2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>>. Acesso em: 03 nov. 2013.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS). CONASS informa. 2014. Disponível em: <http://www.conass.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=3400:cin-49-publicada-a-prt-gm-n-199-que-institui-a-politica-nacional-de-atencao-integral-as-pessoas-com-doencas-raras-aprova-as-diretrizes-para-atencao-integral-as-pessoas-com-doencas-raras-no-ambito-do-sistema-unico-de-saude-sus-e-institui-incentivos&catid=6:conass-informa&Itemid=14>. Acesso em: 13 fev. 2014.

COUTINHO, M; LACERDA, L; ALVES, S. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. **Biochemistry Research International**, v. 2012, artigo ID 471325, p. 01-16, 2012.

DALTIO, C; MARI, J; FERRAZ, M. Estudos farmacoeconômicos e carga da doença em esquizofrenia. **Revista de psiquiatria clínica**, São Paulo, v. 34, supl. 2, 2007.

DINIZ, D; MEDEIROS, M; SCHWARTZ, I. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 3. p. 479-489, mar. 2012.

DRUMMOND, M; et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 23, n. 1. p. 36-42. 2007.

EL DIB, R; PASTORES, G. Laronidase for treating mucopolysaccharidosis type I. **Genetics and Molecular Research**. v. 6, n 3, p. 667-674, 2007.

EMA. European Medicines Agency. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?searchType=name&startLetter=A&taxonomyPath=&keyword=Enter+keywords&alreadyLoaded=true&curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&mid=WC0b01ac058001d124&searchGenericType=generics&treeNumber=&searchTab=&pageNo=2>. Acesso em: 29 maio 2014.

FERREIRA-DA-SILVA, A. et al . Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 7, p. 1223-1238, julho 2012 .

FORBES. Orphan Drugs: 'Rare' Opportunities To Make Money. 2012. Disponível em: <<http://www.forbes.com/sites/edsilverman/2012/08/23/orphan-drugs-rare-opportunities-to-make-money/>>. Acesso em: 29 jun. 2014.

GOMES, D. et al. Judicialização da saúde e a audiência pública convocada pelo Supremo Tribunal Federal em 2009: o que mudou de lá para cá?. **Saúde em Debate**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 100, p. 139-156, jan-mar 2014.

GUARANY, N. **Avaliação do Efeito da Terapia de Reposição Enzimática na Capacidade Funcional de Pacientes com Mucopolissacaridose**. 2011. 120 f. (Mestrado em Ciências Médicas: Saúde da Criança e do Adolescente) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul. 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/tabelas_pdf/tab1_1.pdf>. Acesso em: 21 maio 2014.

INTERFARMA. **Doenças Raras**: Contribuições para uma Política Nacional. Edições Especiais Saúde, vol. V. São Paulo, março de 2013. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/14-Doencas%20Raras%20-%20site.pdf>>. Acesso em: 19 nov. 2013.

JAMESON E; JONES S; WRAITH J. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 3, 2014.

MAUSKOPF J. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. **Value in Health**. v. 10, n. 5, p. 336-347. 2007.

MEIKLE, P. et al. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. **The Journal of the American Medical Association**. v. 281, n. 3, p. 249-254, jan. 1999.

MUÑOZ-ROJAS, M. et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. **Journal Inherited Metabolic Disease**. V. 34, n. 5, p.1029-1037. 2011.

NOVOA, M; BURNHAM, T. Desafios para a universalização da genética clínica: o caso brasileiro. **Rev Panam Salud Publica**, v. 29, n. 1, p. 61-68, 2011.

REDE MPS BRASIL [homepage] [acesso em 26 dez, 2012]. Disponível em: www.redempsbrasil.ufrgs.br/. In: BITENCOURT, Fernanda Hendges. **Aspectos farmacoeconômicos associados à terapia de reposição enzimática para mucopolissacaridoses tipo I, II e VI**: um estudo com ênfase em intervenções médicas. 2013. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2013. p. 25.

RYAN, R. Cochrane Consumers and Communication Review Group. ‘Cochrane Consumers and Communication Review Group: meta-analysis. Última atualização: 20 maio 2013. Disponível em:

[http://cccr.org.cochrane.org/sites/cccr.org.cochrane.org/files/uploads/Meta-analysis_1.pdf](http://cccr.org/cochrane.org/sites/cccr.org.cochrane.org/files/uploads/Meta-analysis_1.pdf). Acesso em 13 de maio 2014.

SILVA, A. et al. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 7, p. 1223-1238, jul. 2012.

SOUZA, M. et al. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 3, p. 3443-3454, nov. 2010.

USA. Food and Drug Administration (FDA). [site da Internet]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/ucm080438.htm>>. Acesso em: 29 maio 2014.

VALAYANNOPOULOS, V; WIJBURG, FA. **Therapy for the mucopolysaccharidoses. Rheumatology** (Oxford). 2011, 50 (suppl 5):v49-v59.

VARGAS, J. **História das Políticas Públicas de Saúde no Brasil**: revisão da literatura. 2008. 28 p. Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Escola de Saúde do Exército, Programa de Pós-Graduação em Aplicações Complementares às Ciências Militares, 2008.

VIEIRA, L. A evidência científica a serviço da gestão em saúde. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 3, p. 0-0, jun. 2005.

VIEIRA, T. **História natural das Mucopolissacaridoses**: uma investigação da trajetória dos pacientes desde o nascimento até o diagnóstico. 2007. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul. 2007.

VIEIRA, T; et al. Clinical Report Mucopolysaccharidoses in Brazil: What Happens From Birth to Biochemical Diagnosis? **American Journal of Medical Genetics**, part A 146A:1741–1747. 2008.

WÄSTFELT, M.; FADEEL, B.; HENTER, J.-I. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. **Journal of internal medicine**, v. 260, n. 1, p. 1-10, jul. 2006.

WRAITH, J; et al. (2004). Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). **Journal Pediatrics**; 144: 581-588. 2004.

WYATT, K; et al. The effectiveness and cost of enzyme replacement and substrate reduction therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. **Health Technology Assessment**, v. 16, n. 39, 2012.

WIEST, R. **A economia das doenças raras**: teorias, evidências e políticas públicas. 2010. 106 p. Monografia (Graduação em Economia) – Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2010.