

Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia

MAÍRA CATHARINA RAMOS

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA IDURSULFASE COMO TERAPIA PARA O
TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II NA PERSPECTIVA DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE

Brasília

2013

Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia

MAÍRA CATHARINA RAMOS

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA IDURSULFASE COMO TERAPIA PARA O
TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II NA PERSPECTIVA DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE

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.

Brasília

2013

Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia

MAÍRA CATHARINA RAMOS

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA IDURSULFASE COMO TERAPIA PARA O
TRATAMENTO DA MUCOPOLISSACARIDOSE TIPO II NA PERSPECTIVA DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE

Monografia provada pela banca examinadora em 19/12/2013 para obtenção de
título em bacharel em Saúde Coletiva.

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

Membro: Flávia Reis de Andrade
(FCE/ Universidade de Brasília)

Membro: Flávia Tavares Silva Elias
(FIOCRUZ)

Brasília

2013

Às mulheres da minha vida, Marly, Margarete e Camille, pelo apoio incondicional, confiança e carinho a mim dispensados.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao professor Dr. Everton Nunes da Silva, pelo constante ensinamento, orientação e estímulo. Sua confiança e contribuição foram fundamentais para a elaboração desse trabalho.

À banca, que se propôs a contribuir com meu Trabalho de Conclusão de Curso.

À minha família, que me deu apoio a cada crise de insegurança. Por todo o amor, carinho, atenção e paciência, meus sinceros agradecimentos.

Aos meus amigos, sempre fiéis e companheiros, que me proporcionaram momentos de lazer e descontração. Em especial, à Indyara, Soraya, Julianna, Tatiane, Patrícia, Matheus, Dábyla, Dalila, Amanda de Oliveira, Amanda Gomes, Erivânia e Akeni, pessoas maravilhosas que a Universidade me permitiu conhecer.

À Camila Rufino e à Dalila Fernandes, que dividiram comigo cada dúvida e aprendizado que o tema nos trouxe.

Aos meus professores, que me permitiram chegar até aqui, sempre compartilhando das suas experiências e vivências, que muitas vezes, foram mais importantes que os livros.

“E que a minha loucura seja perdoada. Porque metade de mim é amor, e a outra metade também”.

Oswaldo Montenegro

Resumo

Com o crescente número da judicialização em saúde, o Estado tem cada vez mais comprometido seu orçamento para a aquisição de medicamentos sob ordem judicial. Nesse contexto, em 2012 o medicamento que mais demandou recursos do Ministério da Saúde foi a idursulfase, fármaco indicado para tratamento da Mucopolissacaridose tipo II. Essa monografia tem como objetivo estimar o impacto orçamentário incremental da idursulfase na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Para tal, foi realizada busca na literatura acerca da eficácia e eficiência do fármaco e elaborado um Parecer Técnico-Científico como forma de subsidiar a Análise de Impacto Orçamentário quanto às evidências científicas encontradas. O Parecer Técnico-Científico indicou que, ainda que a idursulfase apresente uma pequena taxa de melhora em dois desfechos – o teste de caminhada dos seis minutos e o teste de capacidade vital forçada – não existem evidências de que a terapia melhore desfechos importantes, tais como a qualidade de vida e a redução do número de internações, tampouco que reduza o comprometimento do sistema nervoso central, sendo necessárias mais pesquisas com o fármaco para verificar sua eficácia. A Análise de Impacto Orçamentário Incremental mostrou que com a possível incorporação da idursulfase ao Sistema Único de Saúde, havia um acréscimo de R\$ 13 milhões ao cofre público por ano, quando comparado à judicialização atual desse medicamento. Na análise de sensibilidade, verificou que poderia haver uma redução dos custos em relação a judicialização (menor valor anual: R\$ 24,5 milhões) ou um acréscimo de (maior valor: R\$ 63,2 milhões).

Palavras-chave: Economia da Saúde. Análise de Impacto Orçamentário. Parecer Técnico-Científico. Direito à Saúde.

Abstract

With the increasing number of judicialization of health, the State has a growing commitment it's budget for purchase lawsuit medicines. In this context, in 2012 the drug that demanded more resources of Brazilian Ministry of Health was idursulfase that is indicated for Mucopolysaccharidosis Type II treatment. This monograph aims to estimate the incremental budget impact of idursulfase in perspective of Unified Health System. For this purpose, was performance structure research about drug effectiveness and efficiency and was developed a Health Technology Assessment as a way to subsidize the Budget Impact Analysis of the scientific evidences found. The Health Technology Assessment indicated that, although idursulfase demonstrate a little improvement rate in two outcomes – the six-minute walk test and the forced vital capacity test – there is no evidence that treatment improves significant outcomes, such as quality of life or reduction the number of hospitalizations, either to reduce the involvement of the central nervous system, being necessary more research with the drug to verify its effectiveness. The Incremental Budget Impact showed that with the possible incorporation of idursulfase to the Unified Health System, had an increase of BRL 13 million per year into the public coffers when was compared to the current drug judicialization. In the sensitivity analysis, was found that could be reduction of costs towards to judicialization (the lowest annual value: BRL 24.5 million) and an increase of (the highest value: BRL 63.2 million).

Keywords: Health Economics. Budget impact analysis. Health Technology Assessment. Right to Health.

Lista de Abreviações

6MTW	Teste da distância percorrida em seis minutos (<i>Six-minute walk test</i>)
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AIOI	Análise de Impacto orçamentário Incremental
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAP	Coeficiente de Adequação de Preços
CF/88	Constituição Federal de 1988
CFV	Capacidade Vital Forçada
Conjur	Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde
CRD	Center for Reviews and Dissemination
EA	efeitos adversos
GAG	glicosaminoglicanos
I2S	iduronate-2-sulfatase
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MPS	Mucopolissacaridose
MPS II	Mucopolissacaridose tipo II
MS	Ministério da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PTC	Parecer Técnico-Científico
RS	Revisão Sistemática
SIGTAP	Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Lista de quadros e figuras

Quadro 1: Eixos norteadores para elaboração da pergunta.....	27
Quadro 2: Estratégia de busca.....	27
Quadro 3: Avaliação da qualidade da evidência	28
Quadro 4: Fluxograma da seleção de estudos.....	34
Figura 1: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 1: Teste da distância percorrida em seis minutos (6MWT)	37
Figura 2: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 2: previsão em porcentagem da CVF (53 semanas)	37
Figura 3: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 3: CVF absoluta (53 semanas).....	38
Figura 4: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo: relação da distância do 6MWT + previsão da porcentagem da CVF (score composto) (53 semanas).....	39
Figura 5: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 4: volume do fígado (%) (53 semanas)	40
Figura 6: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 4: volume do baço (%) (53 semanas).....	40
Figura 7: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 4: Urine GAG µg/mg (%) (53 semanas)	41
Figura 8: Comparação entre idursulfase 0,5mg/kg versus placebo, desfecho 5: um ou mais efeitos adversos relacionados à infusão	42
Figura 9: Comparação entre idursulfase 0,5mg/kg versus placebo, desfecho 5: efeitos adversos graves	42

Lista de tabelas

Tabela 1: Incidência da MPS II em recém-nascidos vivos	21
Tabela 2: Cenários da análise de impacto orçamentário	32
Tabela 3: Quantidade de frascos utilizados para tratamento por faixa de peso	44
Tabela 4: Número de beneficiados (n) e custos para o triênio 2014-2016 no cenário alternativo	45
Tabela 5: Valor total para o tratamento de MPS II no triênio 2014-2016.....	47

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO	14
2) JUSTIFICATIVA	16
3) OBJETIVOS	17
3.1) Geral	17
3.2) Específicos	17
4) MARCO TEÓRICO	18
4.1) Aspectos clínicos	18
4.2) Aspectos epidemiológicos	21
4.3) Descrição da tecnologia atual	21
4.4) Descrição da tecnologia alternativa (idursulfase)	22
4.5) Idursulfase e o Cenário da Judicialização	22
5) METODOLOGIA	26
5.1) Parecer Técnico-Científico	26
5.1.1) Pergunta orientadora (PICO).....	26
5.1.2) Bases de dados e estratégia de busca	27
5.1.3) Critérios de seleção de artigos.....	27
5.1.4) Avaliação da qualidade de evidência	28
5.2) Análise de Impacto orçamentário	30
5.2.1) Definições fundamentais	30
5.2.2) Cenários.....	30
5.2.3) População de interesse e dinâmica da doença.....	31
5.2.4) Definição de subgrupos para indicação da tecnologia avaliada.....	32
5.2.5) Custos	32
6) RESULTADOS	34
6.1) Parecer Técnico-Científico	34
6.1.1) Teste da distância percorrida em seis minutos	36

6.1.2) Funções pulmonares	37
6.1.3) Score de mobilidade (utilizando um sistema de pontuação validado)	39
6.1.4) Volume do fígado e do baço (medido por ressonância magnética abdominal).....	39
6.1.5) Mudança dos níveis de glicosaminoglicanos (GAG) excretados na urina	40
6.1.6) Ano do óbito	41
6.1.7) Efeitos adversos e intoxicação pelo tratamento.....	41
6.2) Impacto orçamentário.....	43
6.2.1) Impacto orçamentário estimado	43
6.2.3) Análise de Impacto Orçamentário Incremental.....	45
6.2.4) Análise de Sensibilidade	45
7) DISCUSSÃO	48
8) CONCLUSÃO	52
9) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

1) INTRODUÇÃO

Com a Constituição Federal de 1988 (CF/88), a saúde passou a ser reconhecida como um direito social, inerente à condição de cidadania. De acordo com o artigo 196 da nossa Carta Magna, “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”¹. Contudo, isso só foi possível graças a diversas lutas do movimento da Reforma Sanitária, que ocorreu entre os anos de 1976 e 1988².

A luz dos princípios da universalidade, integralidade e equidade, o Sistema Único de Saúde (SUS) “compreende um conjunto organizado e articulado de serviços e ações de saúde”³. Devido ao expressivo número dessas ações e serviços, o SUS pode ser considerado um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo⁴.

Entretanto, os recursos para a saúde são escassos, não sendo possível disponibilizar tudo a todos na saúde. Desta forma, em 2011 entra em vigor a Lei 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação da tecnologia em saúde no âmbito do SUS. Com ela, o SUS somente oferece ao usuário tecnologias aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e incorporadas ao Sistema, mediante comprovação de evidências científicas sobre segurança, eficácia, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário.

Atualmente, existem 75 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), os quais estabelecem os critérios para diagnóstico e tratamento da doença estabelecida no respectivo PCDT. O problema são as doenças que ainda não possuem um protocolo, seja por falta de evidências científicas, seja pela relação custo-benefício da mesma. A exemplo, pode-se citar as doenças raras, que devido ao alto custo da terapia indicada e a restrita população acometida, são poucas as que possuem PCDT. Desamparadas pelo sistema, a única solução encontrada por esses usuários é recorrer ao poder judiciário como forma de garantir seu direito à saúde.

O movimento de judicialização da saúde tem sido cada vez mais frequente. De acordo com estudo realizado pela Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (Conjur)⁵, de 2009 a 2012 houve um aumento de 24,46% no número de ações judiciais contra a União. Se analisado do montante despedido pelo MS com a aquisição de medicamentos, equipamentos e insumos concedidos via judicialmente entre os anos de 2009 e 2012, esse aumento chega a 346,11%, sendo que no último ano o valor total foi de R\$ 287,8 milhões. Desse valor, aproximadamente 53,15% foi para a compra de três medicamentos para Mucopolissacaridose (MPS): idursulfase, galsufase e laronidase, sendo o primeiro deles o que apresentou maior dispêndio ao Sistema.

A idursulfase foi o medicamento que apresentou o maior custo para atendimento via ação judicial no ano de 2012, sendo o valor total destinado ao medicamento de R\$ 73 milhões. O fármaco é indicado para o tratamento de Mucopolissacaridose tipo II (MPS II).

A MPS II é uma doença genética rara de herança recessiva ligada ao cromossomo X, associada à mutação do gene I2S localizado no Xq28. Estima-se que existam mais de 300 mutações desse gene que podem levar à MPS II. Essas levam à redução ou eliminação completa da função da enzima lisossômica iduronate-2-sulfatase (I2S), necessária para o catabolismo de glicosaminoglicanos (GAG)^{6,7,8}. Quando acumuladas, os GAG afetam múltiplos órgãos e o sistema fisiológico.

As manifestações clínicas da doença incluem complicações musculoesqueléticas, cardíacas, respiratórias e neurológicas. Nos casos mais severos da doença, o paciente vem a óbito durante a segunda década de vida e os pacientes com a forma menos grave da doença podem chegar à fase adulta. A terapia com infusão intravenosa de enzima idursulfase surgiu como um novo tratamento para MPS II, sendo iniciada em julho de 2006 nos Estados Unidos e no Brasil e em janeiro de 2007 na Europa.

No Brasil, o medicamento utilizado para reposição da enzima é o Elapraxe® (ShireHuman Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA, EUA). O medicamento obteve registro na Anvisa em 2007, processo 25351188437200791.

2) JUSTIFICATIVA

Diante do atual cenário, a idursulfase teve um custo de R\$ 73 milhões em 2012 para o Ministério da Saúde (MS), cerca de 26% do montante total para aquisição de medicamentos via ações judiciais. Uma vez que esses pacientes já se encontram em tratamento devido à jurisprudência favorável e que dificilmente lhes serão indeferidas as solicitações futuras, faz-se necessário reavaliar a possibilidade de incorporação do medicamento ao SUS, visando assim regulamentar sua dispensação aos portadores da doença e, com um possível desconto na aquisição do medicamento, reduzir os custos para a compra do fármaco, otimizando os recursos disponíveis ao Sistema.

3) OBJETIVOS

3.1) Geral

Estimar o impacto orçamentário incremental da Idursulfase, medicamento para Mucopolissacaridose tipo II na perspectiva do SUS.

3.2) Específicos

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

4) MARCO TEÓRICO

4.1) Aspectos clínicos

Diversos são os estudos relacionados aos aspectos clínicos e biológicos da Mucopolissacaridose tipo II (Síndrome de Hunter, MPS II). Segundo Pereira et al. (2011)⁸, é uma doença genética de herança recessiva ligada ao cromossomo X, metabólica e rara, causada pela mutação do gene I2S. Essa mutação leva a redução ou a eliminação completa da função da enzima I2S, necessária para o catabolismo de GAG. Sem a função da enzima, os GAG se acumulam no tecido, afetando múltiplos órgãos e o sistema fisiológico.

Pinto (2005)⁶ afirma que a doença pode ter duas variações: a) a forma grave – MPS IIA, com início por volta dos dois anos de idade e óbito na segunda década de vida; b) a forma atenuada – MPS IIB, com início dos sintomas tardiamente e óbito ao redor da quinta ou sexta década de vida.

Em sua dissertação de mestrado, Pinto (2005)⁶ afirma que as manifestações clínicas da MPS II mais comuns são face grosseira, alterações esqueléticas, baixa estatura, contraturas articulares, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, infecções recorrentes de vias aéreas superiores e inferiores, surdez e cardiopatia. Na forma grave, além dos sintomas citados, o portador pode apresentar ainda macrocefalia, hepatoesplenomegalia, hérnia umbilical, mãos de garra, contraturas articulares, hirsutismo e diarreia crônica. Dentre as manifestações clínicas menos frequentes da MPS II estão a opacificação da córnea e giba tóraco-lombar. Apesar de ocorrerem raramente em outros tipos de MPS, lesões papulares no dorso, braços e nádegas são frequentes na Doença de Hunter^{7,8,9}.

Segundo Pinto (2005)⁶, existem ainda manifestações específicas para cada órgão ou sistema afetado pelo acúmulo de GAG. A autora as classificou como:

a) Olhos: Os pacientes portadores de MPS II podem apresentar degeneração da retina, papiledema, vícios de refração e glaucoma, além de, em alguns casos, opacificação da retina. Sendo assim, o paciente deve ter acompanhamento com oftalmologista a cada seis meses.

b) Ouvidos: A surdez é um sintoma comum em pacientes com MPS II, mesmo em formas mais atenuadas. Ela pode ser atribuída a três causas: infecções recorrentes, deformidades dos ossos e anormalidades do ouvido interno.

c) Peles e anexos: As lesões papulares e nodulares são unicamente encontradas na síndrome de Hunter, sendo considerado como lesões marcadoras da doença. Distribuem-se simetricamente nas escápulas, linhas axilares posteriores, no tórax, pescoço e nos membros superiores. Essas lesões aparecem antes dos dez anos de idade do paciente, podendo desaparecer espontaneamente.

d) Ossos: As alterações ósseas também são comuns na MPS II, sendo necessário o acompanhamento regular com médico ortopedista. Essas alterações se classificam por dificuldades na mobilidade articular, mãos de garra, baixa estatura e disostose múltipla – um complexo de malformações ósseas que se caracteriza principalmente por macrocefalia, alargamento das costelas e/ou clavículas, achatamento dos corpos vertebrais, encurtamento dos ossos tubulares e osteoporose. Também se pode encontrar pacientes com dolicocefalia ao exame do crânio.

De acordo com Pinto et al (2006, p. 274)⁹:

As manifestações esqueléticas são conjuntamente chamadas de disostose múltipla e incluem macrocefalia, sela túrsica em J, redução do diâmetro ântero-posterior das vértebras, coxa valga, irregularidade da diáfise dos ossos longos e displasia da epífise dos ossos tubulares curtos.

Algumas deformidades ósseas, se diagnosticadas precocemente, podem ser revertidas com posicionamento correto e fisioterapia específica.

e) Trato respiratório: O acúmulo de GAG no trato respiratório pode levar à obstrução das vias superiores e, secundariamente agravada pela macroglossia, ao estreitamento supraglótico e pela traqueomalácia. Essas alterações no trato respiratório podem levar a importantes comprometimentos em atividades diárias e até a morte do paciente, muitas das vezes, provocada pela Apnéia Obstrutiva do Sono.

Quando o depósito de GAG ocorre no parênquima pulmonar, o paciente pode desenvolver doença crônica intersticial que resultará em algum grau de distúrbio ventilatório. Além disso, já foram descritas outras alterações, como

mudanças na configuração das cordas vocais, estreitamento da traqueia e repetidos históricos de pneumonia e infecções respiratórias.

f) Trato gastrointestinal: O depósito de GAG em órgãos como o fígado e baço podem levar a visceromegalias, comprometendo as funções desses órgãos. Essas distensões abdominais podem levar a hérnias umbilicais e/ou inguinais, muitas vezes necessitando de intervenção cirúrgica, procedimento arriscado em pacientes com MPS, pois a entubação pode levar a potenciais complicações, chegando a óbito em 20% dos casos. Em casos mais graves, o paciente pode apresentar diarreia crônica.

g) Aparelho cardiovascular: As cardiopatias são um dos achados clínicos mais frequentes em pacientes com MPS II, chegando até a 91% dos casos, segundo Young & Harper (1982)¹⁰. Dentre as alterações descritas, encontram-se as valvulopatias mitral e/ou aórtica, cardiomegalia, alterações do ritmo e da conduta cardíaca, infarto do miocárdio, aneurisma ventricular esquerdo, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e regurgitação mitral, sendo essa última a cardiopatia mais frequente. As complicações cardiovasculares são as principais causas de óbito entre pacientes com MPS II.

h) Sistema nervoso central e periférico: Quando o comprometimento é associado ao sistema nervoso central e periférico, as manifestações neurológicas são variáveis, incluindo hidrocefalia, convulsões, síndrome do túnel do carpo e miopatias da coluna cervical. O acúmulo de GAG nesse sistema tem sido associado com a deterioração mental, agressividade e com o comportamento hiperativo de alguns pacientes.

Diante do surgimento dos primeiros sintomas da doença, realizam-se exames de urina para direcionar a investigação da doença, medindo a quantidade de GAG e quais são os tipos aumentados. Contudo, somente com exame de dosagem da atividade enzimática da I2S em plasma, leucócitos ou fibroblastos poderá ser dado o diagnóstico definitivo.

O tratamento para a MPS II consiste em duas vertentes: 1) controle das complicações crônicas, e; 2) terapia de reposição enzimática. O primeiro deles consiste no controle das complicações da doença, sendo realizado acompanhamento periódico desses pacientes por uma equipe multiprofissional.

4.2) Aspectos epidemiológicos

Em todo o mundo, as doenças raras constituem um problema de grande impacto. Além de atingir uma restrita parcela da população, algumas ainda não foram descritas com propriedade pela medicina moderna. Como consequência, os tratamentos disponíveis para essas doenças são caros e possuem eficácia questionável devido ao pequeno número participantes de pesquisa nos ensaios clínicos. Isso os torna um problema maior que de saúde pública, um problema econômico e social (p.545)¹¹.

Segundo Pinto (2005; p.20)⁶, a doença possui incidência variável entre grupos populacionais (Tabela 1: Incidência da MPS II em recém-nascidos vivos). No Brasil, estima-se que a incidência seja de 1/170.000 nascidos vivos¹². Em estudo realizado por Ross, Hyry e Cox (2010)¹³, o custo anual por paciente para tratamento da MPS II é de aproximadamente £413.000,00 (aproximadamente R\$ 1.534.831,90)¹.

Tabela 1: Incidência da MPS II em recém-nascidos vivos

Local	Incidência
Reino Unido	1:264.000
British Columbia, Canadá	1:211.900
Irlanda do Norte	1:140.000
Austrália	1:320.500
Israel	1:68.000

Fonte: Pinto, 2005⁶

Em estudo realizado por Schwartz et al.¹⁴, em 2008 foram localizados 86 pacientes com Mucopolissacaridose tipo II: trinta e dois no Sudeste, vinte e três no Nordeste, dezenove no Sul, três no Norte e dois no Centro-Oeste. Mais recentemente, a Interfarma (2013)¹⁵ publicou um relatório onde se estima que existam 200 portadores de MPS II no Brasil, sendo que apenas 100 deles tem acesso ao tratamento de reposição enzimática.

4.3) Descrição da tecnologia atual

Atualmente, não existe um protocolo para o tratamento específico da MPS II disponível no SUS. Os pacientes acometidos pela doença são tratados de forma a controlar as complicações crônicas descritas anteriormente.

¹ Cotação da Libra Esterlina £ 3,7163 segundo Banco Central do Brasil. Acesso em 25 de agosto de 2013.

4.4) Descrição da tecnologia alternativa (idursulfase)

A terapia com reposição enzimática ainda é recente; o medicamento utilizado para tratamento da doença obteve registro da Anvisa em 2007. De acordo com Silva et al. (2011)⁸, a idursulfase (Elaprase®, ShireHuman Genetic Therapies, Inc, Cambridge, MA) é uma forma purificada da enzima I2S, produzida em linha celular humana. Ela é segregada sobre uma forma de glicoproteína de 525 aminoácidos e contém oito locais de glicosilação ligados a N que são ocupados por cadeias oligossacarídicas complexas, híbridas e com alto teor em manose.

Em seu artigo, Pereira et al. (2011)⁶ versa que o tratamento de infusão da idursulfase deve ser supervisionado por um médico ou outro profissional de saúde que tenha experiência com pacientes portadores de MPS II. Estudos^{7,9,10} demonstram que a administração semanalmente do fármaco traz melhores resultados aos pacientes, sendo a dosagem de 0,5mg/Kg. A infusão deve ter duração de pelo menos três horas. Entretanto, caso o paciente não desenvolva nenhum efeito adverso, pode-se ir reduzindo gradativamente a duração da infusão até que a mesma tenha duração de uma hora.

Para Pinto 2005⁶, os principais cuidados para realização do tratamento são: monitoração de pressão arterial, frequência cardíaca, oximetria de pulso, temperatura corporal (em casos de febre, não se realiza o tratamento). Em casos de efeitos adversos o tratamento é imediatamente interrompido e o paciente fica em quadro de observação durante 24 horas.

4.5) Idursulfase e o Cenário da Judicialização

Atualmente, os pacientes portadores de MPS II somente conseguem o medicamento pelo SUS se recorrerem ao meio judicial. Souza et al (2010)¹⁶ afirmam que:

O Sistema Único de Saúde (SUS) não possui política de assistência farmacêutica específica para doenças raras, e a própria construção dessa política esbarra em questões bióéticas que envolvem temas como equidade, recursos escassos e reserva do possível. Mesmo assim, a demanda por TRE é cada vez maior, sendo às vezes balizada por ordens

judiciais que entram em conflito com a Política Nacional de Medicamentos e com a medicina baseada em evidências (MBE). Há de se considerar, também, o lobby da indústria farmacêutica para a entrada de novos fármacos no país.

Débora Diniz et al. (2012)¹⁷ realizaram um estudo sobre os efeitos da judicialização de medicamentos sobre a política de saúde no Brasil, em especial, na dimensão financeira. Os autores analisaram 196 processos com sentença favorável em ações determinando que o Ministério da Saúde fosse corresponsabilizado no pedido de provimento dos medicamentos para MPS I, II e IV no período entre 2006 e 2010. Foi encontrado que 245 indivíduos recebem os medicamentos por determinação judicial: 34 para MPS I (laronidase), 90 para MPS II (idursulfase) e 121 para MPS VI (galsulfase). Os autores enumeram alguns argumentos predominantes na oposição à incorporação desses medicamentos, a citar:

- 1) o número de indivíduos incluídos nos ensaios clínicos é pequeno;
- 2) os ensaios clínicos existentes avaliaram um grupo específico de pacientes com MPS I, II ou VI (geralmente indivíduos com idade superior a 5 anos e com fenótipo mais brando), não sendo possível concluir se os seus achados podem ser extrapolados, por exemplo, para as demais faixas etárias ou para fenótipos mais graves;
- 3) não existem evidências sobre o aumento, associado ao uso dos medicamentos, da sobrevivência dos pacientes;
- 4) não há evidências consistentes da melhora da qualidade de vida dos pacientes;
- 5) embora não existam estudos publicados sobre o custo-efetividade de tais medicamentos, é de se supor que os mesmos não sejam custo-efetivos, porque são de muito alto custo e porque a magnitude do seu efeito parece pequena. (p. 481)

Segundo os autores, a não incorporação desses medicamentos trazem consequências para o Sistema Único de Saúde, como a sujeição a monopólios de distribuição dos medicamentos. Se o Estado regulasse a dispensação desses medicamentos, haveria uma flexibilidade para negociação dos preços, visto que é feita dentro do seu planejamento orçamentário. A judicialização obriga que o estado faça a compra desses fármacos de forma obrigatória e imediata, sem processo de licitação. Com isso, essas aquisições são realizadas sem qualquer planejamento e negociação dos preços, princípios fixos da administração pública para bons negócios. A sujeição a monopólios de

distribuição, portanto, tende a implicar custos totais mais altos para as políticas de saúde.

Do período de 2006 a 2010, 100% dos medicamentos idursulfase foram comprados de um único distribuidor, a Uno Healthcare Inc., empresa especializada em medicamentos de alto custo.

Outro problema recorrente da judicialização desses medicamentos é a perda da capacidade de administrar compras. Como uma consequência imediata, ocorre uma elevação dos custos acima dos valores mínimos possíveis, além do Sistema de Saúde ficar sujeito a flutuações quanto ao preço médio desses medicamentos. No caso da idursulfase, os autores ressaltam que em mais de 70% das compras do medicamento, o preço médio correspondeu a, pelo menos, o dobro do preço-base, chegando a uma flutuação de até 820%. Os autores ainda apontam três limitantes da judicialização: a ineficiência em relação à escala; as dificuldades de controle das quantidades consumidas e estocadas, e; a locação desigual de recursos.

Outros autores trazem os efeitos da judicialização de medicamentos para doenças raras no SUS. Veloso (2007)¹⁸ identificou em seu estudo que, no ano de 2007, 832 ações foram impetradas contra 20 estados da Federação. Naquele mesmo ano, 53% das ações pleiteavam medicamentos, no qual o adalimumabe e o etarnecepte, ambos para o tratamento de artrite reumatoide, correspondiam juntos a 16% das solicitações. Dos onze medicamentos mais solicitados, cerca de 47% do total, nenhum constava na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

Souza et al. (2010)¹⁶ trazem em análise a judicialização dos medicamentos da doença de Gaucher, doença de Fabry e mucopolissacaridose tipo I. O autor afirma que, apesar de os três medicamentos obterem registro na Anvisa, apenas a doença de Gaucher apresenta PCDT, o que contribui para as ações judiciais para essas doenças. Para os autores, a criação da Política Nacional de Doenças Raras é essencial para o acesso dos usuários a esses medicamentos. Sartori Junior et al. (2012)¹⁹ também analisam as ações judiciais para acesso ao medicamento da doença de Fabry. Após o estudo, os autores afirmam que das treze solicitações no Rio Grande do Sul, onze eram sobre o alfa e seis solicitando o betagalsidase. Para os autores, não existe debate quanto à comprovação da

eficácia e segurança médica, custo-efetividade, impacto econômico e argumentos jurídico-constitucionais suficientes, indicando, também, necessidade de uma política pública para doenças raras.

5) METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho, foi utilizado o método de revisão da literatura sobre a Idursulfase. Para tal, utilizou-se os descritores apropriados e as bases eletrônicas de dados disponíveis. A partir dessa revisão de literatura, foi realizado: 1) Parecer Técnico-Científico (PTC), e; 2) Análise de Impacto Orçamentário (AIO). O PTC é o primeiro passo no processo de incorporação de uma tecnologia ao sistema, ou para novas aplicações de uma já existente, que procura responder às questões iniciais sobre a tecnologia como a população-alvo e evidências de eficácia e segurança. Para tal, sugere-se a realização de uma revisão sistemática ou uma avaliação econômica, considerando alguns pontos fundamentais, tais como a pergunta a ser respondida pelo parecer; a descrição dos aspectos epidemiológicos da condição de saúde à qual a tecnologia será destinada; a descrição da tecnologia e das tecnologias alternativas; as evidências disponíveis; os resultados encontrados e as recomendações²⁰.

A segunda é uma avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário de saúde com recursos finitos²¹. A AIO é uma das etapas da Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) e “integra as informações de custos com estimativas epidemiológicas do tamanho da população com indicação de uso da nova tecnologia sob a perspectiva do gestor do sistema de saúde”²².

5.1) Parecer Técnico-Científico

5.1.1) Pergunta orientadora (PICO)

O objetivo do PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da idursulfase no tratamento da Mucopolissacaridose tipo II. A especificação da pergunta orientadora deste PTC baseou-se no formato PICO (Quadro 1).

Quadro 1: Eixos norteadores para elaboração da pergunta

<i>População</i>	Portadores de Mucopolissacaridose tipo II
<i>Intervenção</i>	Utilização da Idursulfase de forma semanalmente como tratamento para a doença
<i>Comparação</i>	Tratamento convencional
<i>Outcome (desfecho)</i>	Distância percorrida no teste de seis minutos de caminhada. Melhores resultados no teste de Capacidade Vital Forçada. Redução do número de internações. Melhoria da qualidade de vida

Fonte: elaboração própria

O uso da idursulfase aumenta a distância percorrida no teste de seis minutos de caminhada, reduz os números de internação, melhora os resultados do teste de Capacidade Vital Forçada (CFV) e a qualidade de vida dos portadores de Mucopolissacaridose tipo II, quando comparado aos que não fazem uso da enzima ou a utilizam quinzenalmente?

5.1.2) Bases de dados e estratégia de busca

Foi realizada pesquisa nas bases de dados utilizando o descritor Mesh (Medical Subject Headings) "Mucopolysaccharidosis II" e "Idursulfase": 1) Medline via PubMed,; 2) Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e; 3) Center for Reviews and Dissemination (CRD) (Quadro 2).

Quadro 2: Estratégia de busca

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados para leitura do resumo
Medline via PubMed	("Mucopolysaccharidosis II"[Mesh] OR "Hunter Syndrome"[All Fields] AND "idursulfase"[Supplementary Concept] OR "elapraxe"[All Fields])	13	7
Cochrane via BVS	("Mucopolysaccharidosis II" AND "idursulfase")	10	3
CRD	("Mucopolysaccharidosis II" AND "idursulfase")	7	0*

*duplicados

Fonte: elaboração própria

5.1.3) Critérios de seleção de artigos

Após leitura crítica e identificação de vieses que comprometessem a validade do estudo, fez-se a seleção do artigo utilizado:

- População: portadores de Mucopolissacaridose tipo II

- Delineamento de desfecho: não foi feita restrição específicas de estudos conforme o desfecho.
- Tipo de intervenção: avaliações de outros fármacos ou esquemas terapêuticos.
- Delineamentos dos estudos incluídos: segundo a Classificação de Nível de Evidência Científica da *Oxford Center for Evidence Based Medicine*, foi selecionado apenas um artigo de nível de evidência 1A para análise. Os demais artigos encontrados eram estudos longitudinais e opiniões de especialistas.
- Idioma: foram considerados apenas estudos em inglês, espanhol e português.
- Ano: estudos dos últimos 10 anos.
- Período pesquisado: até agosto de 2013

5.1.4) Avaliação da qualidade de evidência

Quadro 3: Avaliação da qualidade da evidência

Referência	Silva et al ⁷
Busca	Ampla (MEDLINE via Pubmed, Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Trials Register, EMBASE, LILACS
Número de estudos incluídos	1
Qualidade dos estudos primários	Ensaio clínico duplo-cego, multicêntrico, multinacional, randomizado, com controle de placebo
Perfil dos participantes	Pacientes entre 5 a 31 anos com diagnóstico de MPS II
Intervenção	Idursulfase semanalmente versus idursulfase quinzenalmente, idursulfase versus placebo
Parâmetros para avaliação	
<i>A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?</i>	Sim
<i>A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?</i>	Sim
<i>Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?</i>	O ECR utilizado não deixou claro o critério de randomização utilizado.
<i>A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?</i>	Sim
<i>Os resultados foram semelhantes de</i>	Não se aplica

<i>estudo para estudo?</i>	
<i>O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento/exposição?</i>	Sim
<i>O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?</i>	Sim
<i>Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?</i>	Sim

Fonte: elaboração própria

5.2) Análise de Impacto Orçamentário

A AIO é a última etapa de uma avaliação econômica, sendo as demais a análise de custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício (ou custo-minimização). Enquanto a análise de custo-efetividade é realizada de forma individual, em que se opta por uma tecnologia em detrimento de outra(s), a AIO faz um estudo a nível populacional, no qual são considerados diversos cenários, podendo-se utilizar mais de uma tecnologia para a mesma finalidade²³.

Segundo Ferreira-Da-Silva et al. (2012)²¹, a AIO pode ser definida como a avaliação das consequências financeiras provenientes da incorporação ou remoção de uma tecnologia em saúde. Seu principal papel é a previsão do impacto financeiro, para tanto, integra os seguintes elementos: 1) o gasto atual de uma dada condição em saúde; 2) indivíduos legíveis para nova intervenção; 3) os custos diretos da nova tecnologia em saúde, e; 4) o grau de inserção da mesma após sua incorporação.

De acordo com as diretrizes metodológicas do MS (2012)²², existem algumas informações fundamentais para a elaboração de um relatório de análise de impacto orçamentário: definições fundamentais; cenários; população de interesse e dinâmica da doença; definição de subgrupos para indicação da tecnologia avaliada; e custos.

5.2.1) Definições fundamentais

Por já terem sido descritas anteriormente, tanto o problema em saúde quanto a tecnologia avaliada não serão abordados novamente.

A perspectiva de análise foi a do do Ministério da Saúde com vistas à incorporação ao SUS, utilizando um horizonte temporal de três anos, que, segundo as diretrizes²², é o tempo necessário para capturar os custos e consequências relevantes para a análise do estudo em questão.

5.2.2) Cenários

Na AIO, são utilizados cenários para ilustrar as possíveis situações de mercado para a incorporação da tecnologia, sendo cada um deles composto por diferentes proporções de uso para as diferentes opções terapêuticas²².

Diz-se cenário de referência o conjunto de opções terapêuticas disponíveis à população de interesse para o tratamento da doença. Atualmente, apesar de existirem alguns PCDT ligados às doenças raras, não há um protocolo clínico para as Mucopolissacaridoses. Como consequência, muitos pacientes buscam intervenção no Judiciário como forma de obter o medicamento. De acordo com os dados disponibilizados pela Conjur⁵, em 2012, o MS teve um custo de R\$ 73.713.668,80 para compra da idursulfase, valor que correspondeu a 26% do total dos recursos destinados à intervenção judicial.

Apesar de o número de indivíduos beneficiados não ser conhecido, no cenário de referência, serão considerados 100% da demanda judicial atendida pelo Ministério da Saúde. Assumir-se-á que esse valor se manterá constante ao longo do triênio 2014-16.

No cenário alternativo, estabeleceu-se que, sendo incorporado a idursulfase ao SUS, será realizada dispensação do medicamento aos pacientes já em tratamento. Em 2008, Schwartz et al.¹⁴ identificaram 86 portadores de MPS II em todo o Brasil (demanda aferida). Existe ainda um estudo mais recente¹⁵ que indica que há 100 pessoas em tratamento com a idursulfase. Optou-se pela utilização desse último.

Não se optou pela demanda epidemiológica, pois a MPS II é uma doença rara que enfrenta limitações quanto ao seu diagnóstico. Segundo Boy & Schwartz (2011)²³, existe uma diferença de 4,8 anos do aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da doença até a conclusão do diagnóstico, diferente do que ocorre em outros países, onde este é realizado precocemente. Ao mesmo tempo, grande parte dos pais levam seus filhos ao pediatra; entretanto, o médico mais indicado pra diagnosticar a doença é o geneticista, especialidade que, além de pouco conhecida, é encontrada com dificuldade no Sistema Único de Saúde.

5.2.3) População de interesse e dinâmica da doença

Utilizou-se para estimar a população portadora de MPS II o relatório da Interfarma (2013)¹⁵. Serão consideradas as seguintes populações de interesse em cada cenário:

Tabela 2: Cenários da análise de impacto orçamentário

Cenário	Definição	No. indivíduos	Fonte
Referência	100% da demanda judicial	desconhecido	Conjur, 2013 ⁵
Alternativo	100% da demanda aferida	100	Interfarma, 2013 ¹⁵

Fonte: elaboração própria

Nas evidências científicas encontradas^{7,24}, nada foi relatado quanto à redução da incidência ou da taxa de mortalidade como efeito do tratamento com a idursulfase. As únicas melhoras relatadas são quanto à distância percorrida no teste de seis minutos de caminhada (6MWT) e no teste da CVF.

5.2.4) Definição de subgrupos para indicação da tecnologia avaliada

Poucos são os estudos com relação à idursulfase. As evidências existentes são para tratamento da MPS II, não havendo qualquer indicação para outras doenças. Ademais, o tratamento não é indicado para pacientes que apresentaram efeitos adversos graves ao medicamento, frequência cardíaca ou temperatura corporal alterada. A idursulfase possui indicação apenas para MPS II. Até então, não existe nenhum uso *off-label* do medicamento em questão.

5.2.5) Custos

De forma simplificada, para calcular os custos de uma determinada tecnologia em saúde, é preciso multiplicar o número de indivíduos com a enfermidade para qual a tecnologia é indicada pelo custo do tratamento avaliado. Para calcular o impacto orçamentário incremental, subtraem-se os custos do tratamento do cenário alternativo pelos os de referência. Algebricamente, utiliza-se a expressão a seguir:

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = (n_x \times Ct_x) - (n_0 \times Ct_0)$$

Em que:

n_x : número de indivíduos no cenário alternativo

Ct_x : custo total do tratamento no cenário alternativo

- sendo X o respectivo cenário (cenário 1 $\rightarrow x=1$; cenário 2 $\rightarrow x=2$; sucessivamente)

n_0 : número de indivíduos no cenário de referência

Ct_0 : custo total do tratamento no cenário de referência

Em consulta realizada no *site* do Banco de Preços em Saúde (BPS)²⁵, nos últimos seis meses, foram realizadas três compras da Idursulfase, todas sem licitação. Na compra realizada em julho, foram adquiridas 24 unidades de Idursulfase 2mg/ml com o preço unitário de R\$ 5.695,59. No mês de agosto, outras 52 unidades foram adquiridas, sendo o valor unitário pago de R\$ 6.092,60. A última compra registrada, até o momento, foi realizada em outubro, na qual foram compradas 18 unidades do fármaco, ao preço de R\$ 5.506,87.

Segundo dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), o tratamento hospitalar de um paciente portador de MPS II é de R\$ 126,74, sendo R\$ 21,36 relacionados ao serviço profissional e R\$ 105,38 aos demais serviços hospitalares. Foi utilizado esse valor para cálculo dos custos da infusão, uma vez que não foi localizado nas fontes de dados disponíveis o valor da mesma.

Para a realização da infusão, é necessário o acompanhamento de um profissional em saúde com experiência com pacientes portadores da doença, podendo ser um médico, enfermeiro ou técnico em enfermagem. Nas primeiras aplicações, são necessárias três horas para realizar o tratamento de infusão e mais uma hora de observação do paciente, tendo a duração total de quatro horas. Devido ao risco de efeitos adversos, é um procedimento de alta complexidade, sendo de suma importância sua realização em ambiente com suporte para internação⁶.

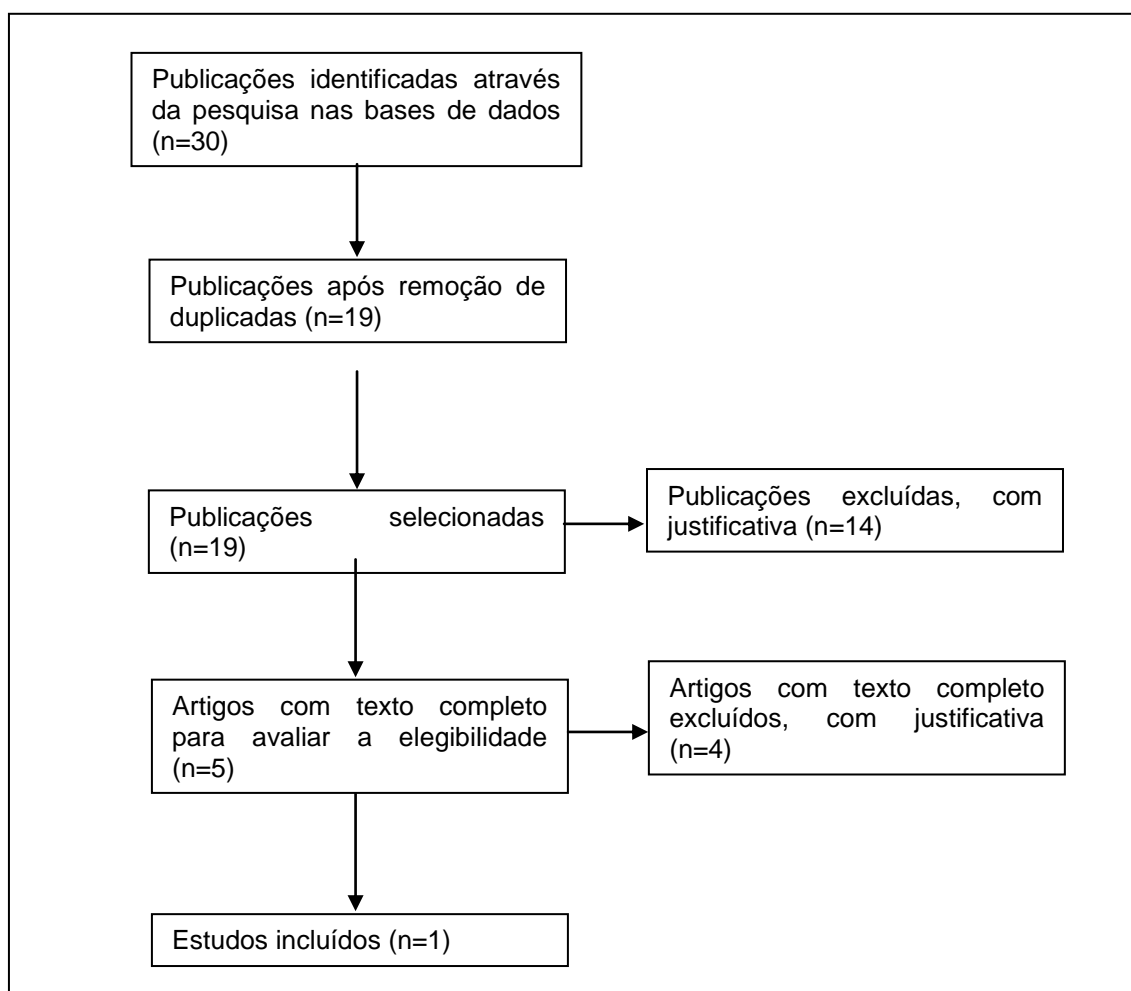
De acordo com dados da literatura⁷, a Idursulfase não tem impacto clínico significativo na saúde do paciente que indique redução dos custos das intercorrências da doença. Por este motivo, supor-se-á que o tratamento enzimático não reduz taxas de internação ou de mortalidade dos portadores de Mucopolissacaridose tipo II.

6) RESULTADOS

6.1) Parecer Técnico-Científico

Depois de realizada a busca de evidências, foi elaborado um fluxograma demonstrando a seleção de estudos incluídos, excluídos e selecionados. Após remoção de duplicadas e leitura do resumo, quatorze artigos foram excluídos, devidamente justificados nos critérios de inclusão de estudos. Os demais artigos passaram por leitura completa, e ao final, foi selecionada uma revisão sistemática para elaboração do PTC.

Quadro 4: Fluxograma da seleção de estudos



Fonte: elaboração própria

No estudo selecionado, Silva et al (2011)⁷ elaboraram revisão sistemática (RS) cujo objetivo era avaliar a eficácia e segurança da terapia de reposição enzimática com idursulfase em comparação a outras intervenções

como o placebo ou a não intervenção para o tratamento de MPS II. Após busca na literatura, foi escolhido um ensaio clínico de fase II/III realizado por Muenzer (2006). O estudo utilizado é multicêntrico, multinacional, duplo-cego, randomizado, com controle de placebo, com duração de 53 semanas, que comparou a eficácia e segurança da idursulfase 0,5mg/Kg administrada semanalmente e a cada quinze dias.

O estudo incluiu 96 pacientes portadores de MPS II, todos homens com idade entre 4,9 a 30,9 anos. Os pacientes foram alocados de forma randomizada em três grupos: 1) placebo (n=32); 2) idursulfase 0,5mg/Kg semanal (n=32), e; 3) idursulfase 0,5mg/Kg a cada quinze dias (n=32). Contudo, a sequência de randomização não está clara no estudo de Muenzer, o que levou Silva et al a classificarem este ponto como um risco de viés. O estudo foi duplo-cego e todos os pacientes receberam infusão semanalmente por três horas, sendo liberados uma hora após o término do procedimento. Pacientes do grupo de idursulfase 0,5mg/Kg quinzenalmente receberam infusões alternadas de idursulfase e de placebo. A avaliação dos desfechos primários foi conduzida por um profissional que não estava envolvido no estudo. Dois pacientes vieram a óbito durante a pesquisa, um do grupo do placebo e outro da idursulfase 0,5mg/Kg semanalmente, entretanto, um médico perito afirmou não haver relação entre o óbito e o fármaco estudado.

Os autores utilizaram como base para escolha dos desfechos a recomendação da *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Editorial Team*. Segundo publicação, são considerados desfechos primários: 1. *Score Z*, e; 2. Teste da distância percorrida em seis minutos (*Six-minute walk test* [6MWT]). Os demais desfechos foram classificados como desfechos secundários:

3. Funções pulmonares

3.1. Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)

3.2. Capacidade vital forçada (CVF)

3.3. Qualquer outra medida da função pulmonar (por exemplo Rint)

4. Índice de apneia-hipopneia (IAH)

5. Índice de massa ventricular esquerda

6. Score de mobilidade (utilizando um sistema de pontuação validado)

7. Volume do fígado e do baço (medido por ressonância magnética abdominal).
8. Qualidade de vida (utilizando um sistema de pontuação validado)
9. Dor (usando um sistema de pontuação validada, por exemplo, escala visual analógica)
10. Taxa de hospitalização
11. Recursos necessários para o suporte de atendimento domiciliar
12. Mudança dos níveis de glicosaminoglicanos (GAG) excretados na urina
13. Score de desenvolvimento
14. Avaliação audiométrica (exemplo audiograma tonal, emissões otoacústicas - produto de distorção)
15. Ano do óbito
16. Efeitos adversos e intoxicação pelo tratamento

Entretanto, o ensaio clínico utilizado para elaboração da RS considera o 6MWT e a FVC como desfechos primários, divergente dos desfechos considerados por Silva et al. Além disso, nem todos os *outcomes* foram analisados em ensaio clínico, não constando assim, quaisquer resultados acerca dos mesmos.

6.1.1) Teste da distância percorrida em seis minutos

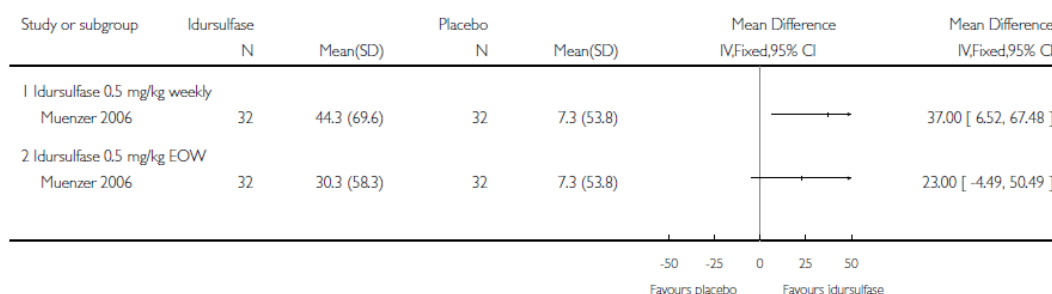
Durante as 53 semanas de tratamento, pacientes do grupo da idursulfase 0,5mg/Kg administrada semanalmente tiveram uma taxa de melhora significativa comparada com placebo no teste da distância percorrida em seis minutos, com uma diferença média 37,00 (IC de 95% 6,52 a 67,48). No grupo da idursulfase 0,5mg/Kg a cada quinze dias, houve uma pequena melhora mas sem significância estatística comparada ao placebo, com diferença média 23,00 (IC 95%: -4,49 a 50,49).

Figura 1: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 1: Teste da distância percorrida em seis minutos (6MWT)

Review: Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

Comparison: 1 Idursulfase 0.5 mg/kg versus placebo

Outcome: 1 Six-minute walk test (6MWT) (53 weeks)



Fonte: Silva et al, 2011⁷

6.1.2) Funções pulmonares

Capacidade vital forçada

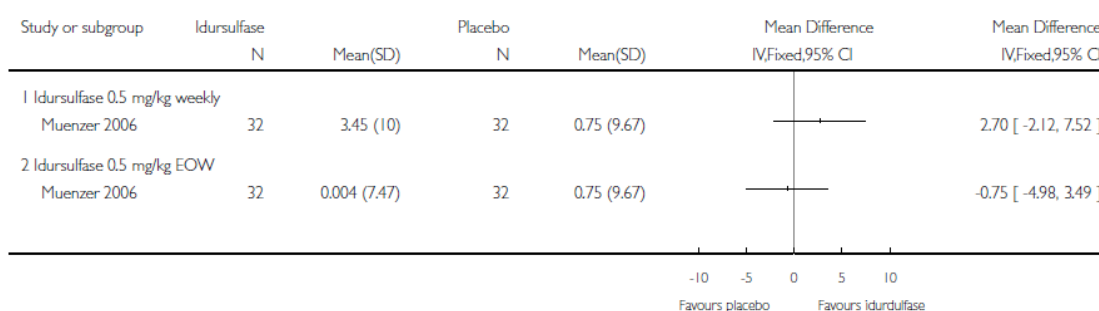
Foram analisados a CVF de forma prevista em porcentagem e em valor absoluto. Após as 53 semanas, não houve uma diferença estatística significativa quanto à previsão em porcentagem do grupo da idursulfase semanalmente e do placebo, com diferença média 2,70 (IC 95%: -2,12 a 7,52). Da mesma forma, o grupo da idursulfase quinzenalmente comparada ao placebo não obteve significância estatística, com diferença média -0,75 (95% CI -4,98 a 3,49).

Figura 2: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 2: previsão em porcentagem da CVF (53 semanas)

Review: Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

Comparison: 1 Idursulfase 0.5 mg/kg versus placebo

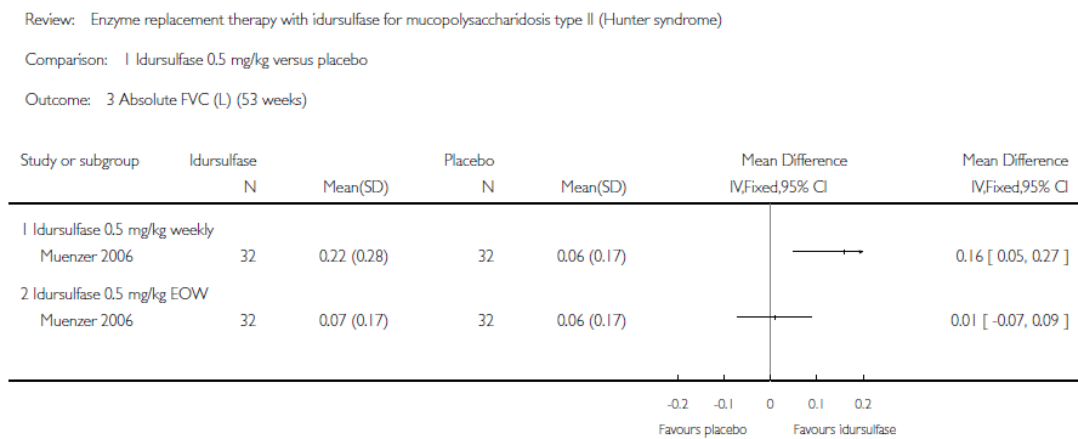
Outcome: 2 % predicted FVC (53 weeks)



Fonte: Silva et al, 2011⁷

A Capacidade Vital Forçada absoluta foi estatisticamente superior no tratamento da idursulfase semanalmente quando comparado ao grupo placebo, diferença média 0,16 (IC 95%: 0,05 a 0,27) após as 53 semanas da pesquisa. Em contrapartida, não foram observadas mudanças entre o grupo da idursulfase a cada quinze dias e o grupo placebo, diferença média 0,01 (IC 95%: -0,07 a 0,09).

Figura 3: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 3: CVF absoluta (53 semanas)



Fonte: Silva et al, 2011⁷

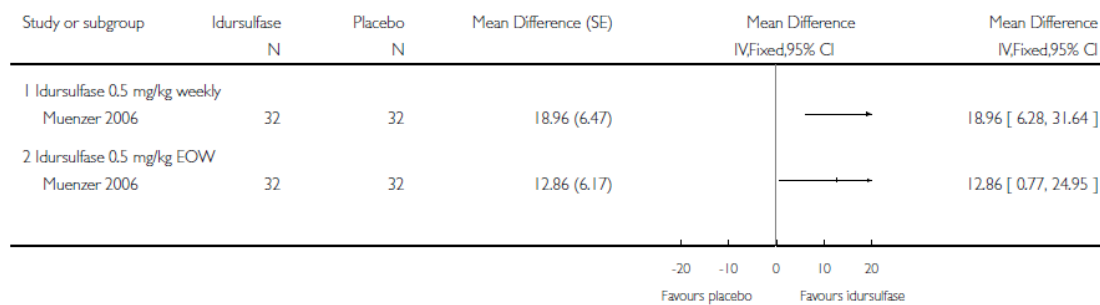
Quando comparado a intervenção da idursulfase com o placebo (Figura 4), pode-se observar que houve uma melhora no score composto pela distância percorrida no teste de 6MWT e a previsão da porcentagem da CVF, tanto na intervenção da idursulfase semanalmente (18,96 [IC 95%: 6,28 a 31,64]), quanto a cada quinze dias (12,86 [IC 95%: 0,77 a 24,95]).

Figura 4: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo: relação da distância do 6MWT + previsão da porcentagem da CVF (score composto) (53 semanas)

Review: Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

Comparison: 1 Idursulfase 0.5 mg/kg versus placebo

Outcome: 4 6MWT+ % predicted FVC (composite score) (53 weeks)



Fonte: Silva et al, 2011⁷

6.1.3) Score de mobilidade (utilizando um sistema de pontuação validado)

Muenzer et al (2006) reportaram que não houve mudança significativa entre os grupos de tratamento, contudo, não publicaram os valores obtidos na pesquisa.

6.1.4) Volume do fígado e do baço (medido por ressonância magnética abdominal).

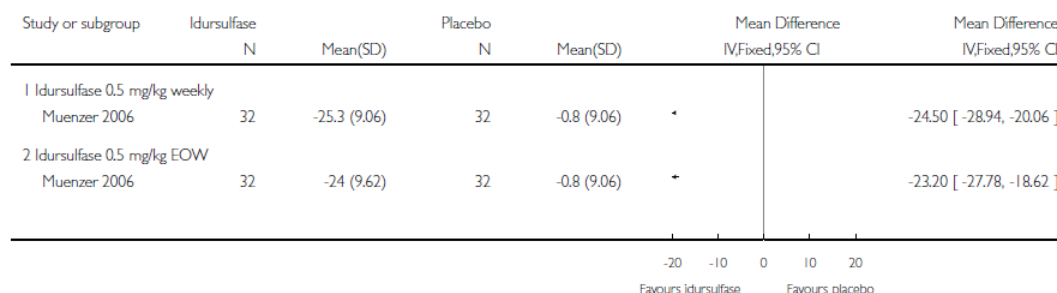
Os resultados mostram que houve alteração no volume do fígado e do baço determinados pelo exame de ressonância magnética. Após as 53 semanas, com análise dos resultados feitos por intenção de tratar, houve uma redução significativa do volume do fígado entre ambos os grupos de tratamento da idursulfase e o grupo placebo. No grupo da idursulfase semanalmente, o diferença média foi de -24,50 (IC 95%: -28,94 a -20,06) e no grupo a cada quinze dias, diferença média -23,20 (IC 95%: -27,78 (a -18,62).

Figura 5: Comparação entre idursulfase 0.5 mg/kg versus placebo, desfecho 4: volume do fígado (%) (53 semanas)

Review: Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

Comparison: 1 Idursulfase 0.5 mg/kg versus placebo

Outcome: 5 Liver volume (%) (53 weeks)



Fonte: Silva et al, 2011⁷

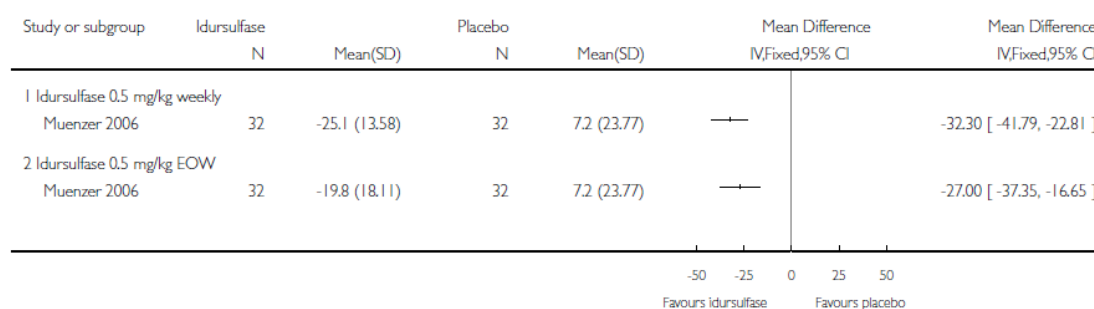
O volume do baço também sofreu redução significativa entre os grupos de tratamento com a idursulfase (semanal e a cada quinze dias) comparado ao grupo placebo, diferença média -32,30 (IC 95%: -41,79 a -22,81) e diferença média -27,00 (IC 95%: -37,35 a -16,65), respectivamente.

Figura 6: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 4: volume do baço (%) (53 semanas)

Review: Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

Comparison: 1 Idursulfase 0.5 mg/kg versus placebo

Outcome: 6 Spleen volume (%) (53 weeks)



Fonte: Silva et al, 2011⁷

6.1.5) Mudança dos níveis de glicosaminoglicanos (GAG) excretados na urina

Foi observado também mudança nos níveis de GAG excretados na urina. Tanto em pacientes tratados com idursulfase (diferença média -207,40 [IC 95%: -284,85 a -129,95]) semanalmente quanto os tratados com idursulfase

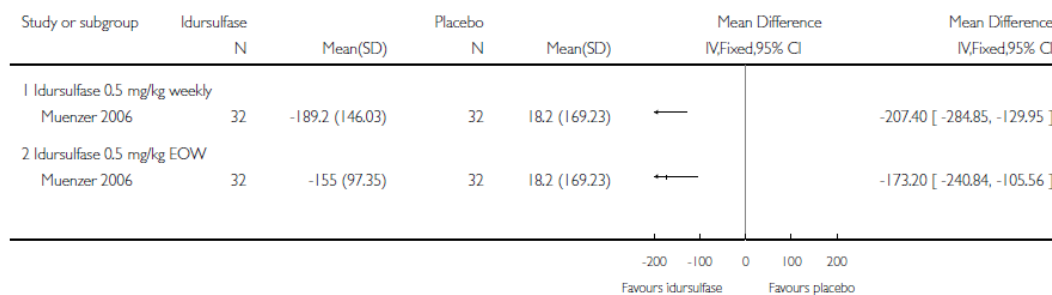
quinzenalmente (diferença média -173,20 [IC 95%: -240 a -105,56]) tiveram diminuição estatisticamente significativa nos níveis de GAG.

Figura 7: Comparação entre idursulfase 0,5 mg/kg versus placebo, desfecho 4: Urine GAG µg/mg (%) (53 semanas)

Review: Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

Comparison: 1 Idursulfase 0.5 mg/kg versus placebo

Outcome: 7 Urine GAG g/mg creatinine (%) (53 weeks)



Fonte: Silva et al, 2011⁷

6.1.6) Ano do óbito

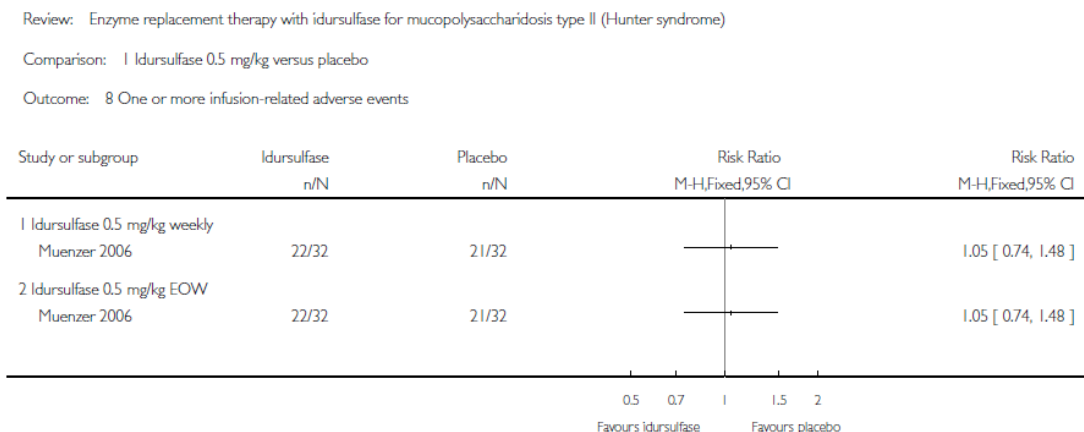
Dois pacientes vieram a óbito durante o estudo. O primeiro deles, homem de 24 anos, desenvolveu infecção pulmonar, insuficiência respiratória e uma parada cardíaca cinco dias depois da primeira dose de infusão da idursulfase, sofrendo um ataque cardíaco fatal sete dias após ser internado. O pesquisador responsável não associou o óbito ao uso do medicamento. O segundo, um paciente de seis anos de idade, que fora alocado no grupo placebo desenvolveu pneumonia estreptocócica após a trigésima quarta infusão do placebo, sofrendo uma hemorragia pulmonar e uma parada cardíaca fatal oito dias depois.

6.1.7) Efeitos adversos e intoxicação pelo tratamento

Nenhum paciente abandonou o tratamento por conta dos efeitos adversos (EA). Os mais frequentes EA relatados em estudo foram: dor de cabeça, nasofaringite, dor abdominal, artralgia e prurido. Todos os EA foram considerados esperados e a maioria foi classificada como leve ou moderado com relação à gravidade dos sintomas.

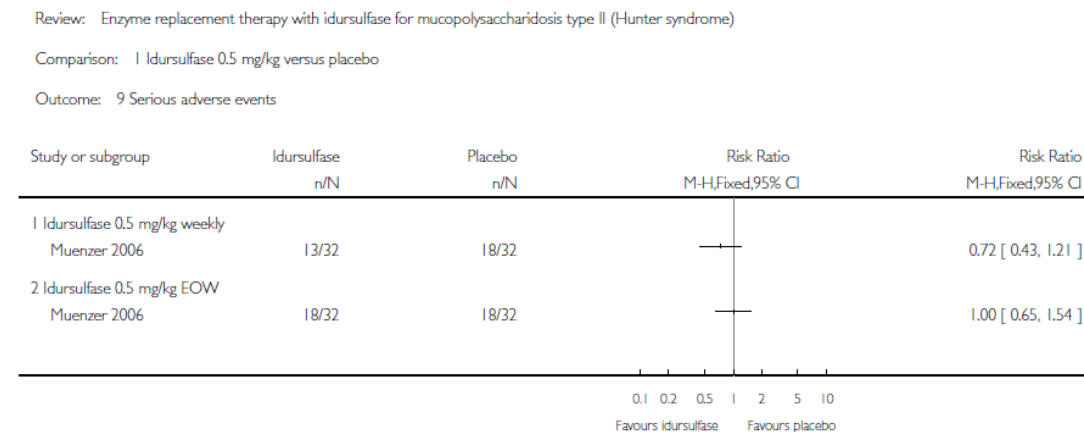
Os EA considerados como possível relação ao tratamento com idursulfase foram os decorrentes da infusão do medicamento. Os EA relacionados à infusão do grupo do placebo foram similares quanto à natureza e severidade aos grupos de tratamento com idursulfase, o que corrobora com a hipótese.

Figura 8: Comparação entre idursulfase 0,5mg/kg versus placebo, desfecho 5: um ou mais efeitos adversos relacionados à infusão



Fonte: Silva et al, 2011⁷

Figura 9: Comparação entre idursulfase 0,5mg/kg versus placebo, desfecho 5: efeitos adversos graves



Fonte: Silva et al, 2011⁷

6.2) Impacto orçamentário

6.2.1) Impacto orçamentário estimado

6.2.1.1 *Cenário de referência*

No cenário de referência, não há informação sobre o número de indivíduos com MPS II que são beneficiados pelo Judiciário com o medicamento, entretanto, sabe-se que o montante total do ano de 2012 foi de R\$ 73.713.668,80.

6.2.1.2 *Cenário alternativo*

Como já descrito anteriormente, no cenário alternativo será considerado para efeito de cálculo os dados disponíveis pela Interfarma, em que se estima que existam 100 pacientes em tratamento com a idursulfase no Brasil. Esse dado será utilizado para cálculo da AIO no ano de 2014.

Para calcular os custos da doença, soma-se os custos do medicamento e da infusão. Como não existe na literatura evidência que comprove que a idursulfase reduza os custos das intercorrências médicas, assumiu-se que as taxas de internação e de mortalidade da doença, bem como o número de consultas mensais com especialidades médicas e não médicas (fisioterapia, por exemplo) não foram alterados.

Optou-se por considerar como o valor do medicamento o preço da CMED com ICMS de 18% (R\$ 6.598,04), aplicando o desconto do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP), que é de 21,92% do valor²⁷. Com isso, o preço do medicamento será igual a R\$ 5.151,75. O custo da idursulfase será, então, o valor citado vezes a quantidade de frascos necessários por faixa de peso.

De acordo com as indicações do fabricante, o produto que não for utilizado na aplicação deverá ser descartado. Para cada infusão da idursulfase em paciente de 30 Kg, por exemplo, seriam necessários 2,5 frascos. Com a recomendação do fabricante, para essa aplicação utilizar-se-iam três frascos do medicamento, sendo descartado o que não for utilizado.

Desta forma, existirão faixas de peso que não alterarão a quantidade do medicamento utilizado, sendo elas descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Quantidade de frascos utilizados para tratamento por faixa de peso

Frascos	Faixa de peso (kg)
1	≤12
2	12,1-24
3	24,1-36
4	36,1-48
5	48,1-60
6	60,1-72
7	72,1-84

Fonte: elaboração própria

No tratamento com a idursulfase, a posologia é indicada a partir do peso do paciente, sendo de 0,5mg por quilo. São poucos os dados quanto ao peso dos pacientes disponíveis na literatura. Pinto et al. (2006)⁹ realizaram um estudo com 11 pacientes portadores de MPS II, sendo a média de peso de 27 Kg. Wyatt et al. (2012)²⁴ identificaram, a partir da pesquisa *The National Collaborative Study of Lysosomal Storage Disorders*, que 92% (n=36) dos pacientes em tratamento com a idursulfase na Inglaterra eram consideradas crianças (≤ 16 anos), sendo a média de idade de 9,62 anos. O Censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)²⁹ afirma que a média de peso de uma criança de 9 anos é de 31,6 Kg.

Já para a população adulta (8%, n=3), Wyatt et al. (2012)²⁴ afirmam que a média de idade foi de 19,3 anos. Segundo o IBGE²⁹, o peso médio dessa faixa etária é de 62 Kg. Assim sendo, para fins de cálculo, assumiu-se que para o tratamento das crianças serão utilizados 3 frascos da idursulfase, enquanto para o tratamento de um paciente adulto, 6 frascos do medicamento. A porcentagem da população utilizada foi baseada no estudo de Wyatt et al. (2012)²⁴, em que 92% da população portadora de MPS II eram crianças. Os demais custos serão os relacionados à infusão do medicamento, com um total de R\$ 126,74 por sessão semanal.

Desta forma, o custo total do cenário alternativo será descrito da seguinte maneira: $\{[(P \times Q1) + Cinf) \times 52] \times 0,92 \times 100\} + \{[(P \times Q2) + Cinf) \times 52] \times 0,08 \times 100\}$.

Sendo: *P* o preço do medicamento; *Q1* a quantidade de frascos para o tratamento de uma criança; *Q2* a quantidade de frascos para o tratamento de um adulto; e *Cinf* o custo da infusão. Multiplica-se o resultado por 52 para se

obter o custo anual do cenário. Há de se considerar também uma porcentagem da população para crianças e para adultos, utilizando a proporção descrita por Wyatt et al. (2012)²⁴ em pesquisa.

Assim sendo, temos que: $\{[(5.151,75 \times 3) + 126,74] \times 52\} \times 0,92 \times 100\} + \{[(5.151,75 \times 6) + 126,74] \times 52\} \times 0,08 \times 100\}$

Tabela 4: Número de beneficiados (n) e custos para o triênio 2014-2016 no cenário alternativo

Faixa etária	2014		2015		2016		Total do triênio
	n	Custo (R\$)	n	Custo (R\$)	n	Custo (R\$)	
Criança	92	74.544.240,16	92	74.544.240,16	92	74.544.240,16	223.632.720,48
Adulto	8	12.911.491,84	8	12.911.491,84	8	12.911.491,84	38.734.475,52
<i>Total</i>	<i>100</i>	<i>87.455.732,00</i>	<i>100</i>	<i>87.455.732,00</i>	<i>100</i>	<i>87.455.732,00</i>	262.367.196,00

Fonte: elaboração própria

6.2.3) Análise de Impacto Orçamentário Incremental

Para calcular a Análise de Impacto Orçamentário Incremental (AIOI), subtraem-se os valores dos custos do cenário alternativo do cenário de referência, como descrito na *Metodologia*. Sendo assim, a AIOI será de 87.455.732,00 – 73.713.668,80, sendo a diferença igual a R\$ 13.742.063,20.

6.2.4) Análise de Sensibilidade

A análise de sensibilidade é recomendada para que as incertezas na estimação dos parâmetros sejam avaliadas de forma sistemática e abrangente, existindo diversas técnicas para a sua execução: univariável, multivariável, probabilística e por cenários²⁸. Consiste em três estágios, sendo o primeiro deles a identificação dos parâmetros que são objetos de questionamento, que no caso desta AIO serão peso, preço, população-alvo e custo da infusão. A segunda etapa consiste em identificar a variação mais adequada para os fatores de incertezas. O último estágio consiste em recalculando os custos, apresentando os diversos resultados encontrados com a variação dos parâmetros incertos.

6.2.4.1 Peso

Uma variável importante que pode alterar os custos finais é o peso do paciente. Apesar de o custo do medicamento ser calculado sob uma faixa de

peso, o que permite maior flexibilização na estimativa dos custos, alguns pacientes podem não ter o peso correspondente ao intervalo das faixas.

Supondo que o peso dos portadores de MPS II não tenha um desvio padrão substancial, há de se considerar somente a faixa de peso inferior e superior à utilizada no cenário alternativo. Assim sendo, para o tratamento das crianças, serão considerados dois e quatro frascos e, para adultos, cinco e sete frascos de idursulfase.

6.2.4.2 *Preço*

O preço do medicamento também é uma variável importante no cálculo. Diante do cenário atual, em que as compras são realizadas em caráter emergencial, com dispensa de licitação, os preços das aquisições não são constantes, apresentando diferença em cada compra realizada.

Foi considerada para o limite superior a média ponderada das aquisições do MS dos últimos três meses mediante solicitação judicial. Para isso, utilizou-se os dados apresentados na seção 5, item 2, subitem 5. O valor obtido foi de R\$ 5.879,07.

Para o limite inferior do preço do medicamento, assumiu-se que haveria compra centralizada pelo MS e, conseqüentemente, haveria um grande poder de barganha deste com a indústria farmacêutica. Assim, supõe-se que se obteria um desconto de 40% do preço de fábrica. Com isso, o valor para cálculo será de R\$ 3.358,82.

6.2.4.3 *População*

Por ser uma doença rara e de difícil diagnóstico, a prevalência da população portadora de Mucopolissacaridose II possui grande variância na literatura. Os dados variam entre 86¹⁴ e 200¹⁵ portadores da doença em todo o Brasil, sendo esses os valores considerados para limite inferior e superior, respectivamente.

6.2.4.4 *Custo da infusão*

Para o cálculo de análise de sensibilidade, também foi considerado o custo da infusão, sendo adotado para limite inferior o valor zero, considerando

que o custo da infusão estaria incluído ao preço do medicamento. O limite superior não foi aplicado neste caso.

Tabela 5: Valor total para o tratamento de MPS II no triênio 2014-2016

Variável	Limite inferior	Custo calculado	Limite superior
Peso criança	R\$ 147.652.115,52	R\$ 205.419.776,64	R\$ 263.187.437,76
Peso adulto	R\$ 200.396.501,76	R\$ 205.419.776,64	R\$ 210.443.051,52
Preço da idursulfase	R\$ 173.944.511,52	R\$ 205.419.776,64	R\$ 299.128.858,08
População	R\$ 176.887.055,28	R\$ 205.419.776,64	R\$ 410.839.553,28
Custo infusão	R\$ 203.442.632,64	R\$ 205.419.776,64	Não se aplica

Fonte: elaboração própria

A Tabela 5 sumariza os resultados da análise de sensibilidade univariada. As duas variáveis que mais influenciam a AIO são o peso e a população-alvo. O menor valor obtido para o triênio foi com a redução do número de frascos para as crianças, de três para dois, totalizando R\$ 147.652.115,52; em relação ao AIOI, haveria uma economia de recursos de R\$ 73,48 milhões, o que equivaleria uma redução de 1/3 dos custos da judicialização atual. No entanto, ao se considerar a demanda epidemiológica (200 pacientes), a AIOI passaria a ser de R\$ 410.839.553,28, o que equivaleria a um aumento dos recursos disponibilizados aos pacientes com MPS II de R\$ 189,7 milhões.

7) DISCUSSÃO

O Parecer Técnico-Científico indicou que, ainda que a idursulfase apresente uma pequena taxa de melhora em dois desfechos – o teste de caminhada dos seis minutos e o teste de capacidade vital forçada – não existem evidências de que a terapia melhore desfechos importantes, tais como a qualidade de vida e a redução do número de internações, tampouco que reduza o comprometimento do sistema nervoso central, sendo necessárias mais pesquisas com o fármaco para verificar sua eficácia. Existe um ensaio clínico de fase IV para analisar a segurança e desfechos clínicos relacionados à idursulfase, contudo, apesar de concluído, o estudo ainda não foi publicado^{II}.

Ainda assim, o fármaco em questão tem sido o mais indicado para tratamento da Síndrome de Hunter (MPS II). Tal tratamento foi o mais caro no cenário da judicialização em 2012, sendo ele sozinho, o responsável por 26% dos recursos destinados à demanda judicial do MS.

A Análise do Impacto Orçamentário mostrou que, caso o MS decidisse por incorporar o medicamento, aplicando um eventual desconto para grandes compras, o gasto no triênio 2014-2016 seria de R\$ 173 milhões, enquanto, caso fosse mantido o cenário atual das ações judiciais, o montante total seria de R\$ 221 milhões no mesmo período. Todavia, com a intervenção do Judiciário, não se pode afirmar ao certo quantos são os pacientes beneficiados com o medicamento, diferente do cenário de incorporação, que considera o valor total do tratamento para 100 portadores da doença ao final do triênio em questão.

Bem como a idursulfase, muitos são os medicamentos de alto custo que são solicitados ao Judiciário. O próprio relatório da Conjur⁵ apresenta os vinte medicamentos com o maior custo para atendimento das ações judiciais no ano base para a União, desconsiderando as compras dos estados e municípios sob ordem judicial. Se for relacionado o valor total das ações judiciais do MS (R\$

^{II} Dados sobre o estudo disponível em <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00607386?term=NCT00607386&rank=1>>. Acesso em 15 de novembro de 2013.

279 milhões em 2012) com o valor que será destinado ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no ano de 2014 (R\$ 4,9 bilhões, PLOA), verifica-se que a judicialização representaria 5,7% do orçamento para esses medicamentos.

A judicialização é um fenômeno cada vez mais crescente no âmbito da saúde. Se de um lado tem-se uma população que possui no Judiciário uma das únicas alternativas, senão a única, na intercessão de seu problema em saúde, do outro, temos os gestores que se sentem cada vez mais pressionados pelas decisões judiciais, que muitas vezes, são caracterizadas como urgentes, devendo ser atendidas em um curto prazo de tempo.

De acordo com a CF/88, como já salientado, a “saúde é um direito de todos e dever do Estado, garantida 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”. Ainda em termos legais, a Lei 8.080/90²⁹ afirma que o SUS tem como princípio a universalidade, igualdade e integralidade.

A universalidade garante que qualquer cidadão em território brasileiro seja atendido em qualquer nível de saúde, enquanto a igualdade, de que não haja qualquer restrição quanto à idade, cor, sexo ou necessidade em saúde. A integralidade garante que ações e serviços sejam articulados de forma a prevenir e/ou curar indivíduos ou conjuntos, em cada caso, em todos os níveis de complexidade do Sistema.

Esse último foi alterado em 2011 nos termos da Lei 12.401. Desde então, a assistência terapêutica integral consiste na dispensação de fármaco em conformidade com os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, sendo vedado “o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Anvisa”³⁰. De lá pra cá, juízes e desembargadores de direito tem evitado conceder um medicamento experimental ao requerente, propondo, então, a busca de alternativas como medicamento similar ou genérico. Entretanto, existem ainda aqueles medicamentos com registro do órgão regulador que não possuem similares ou genéricos, sendo a única alternativa medicamentosa para o paciente, como no caso dos portadores de MPS II.

Diante o cenário, as ações judiciais levantam uma série de discussões entre juristas e gestores, que indicam o impacto negativo da judicialização na gestão, no orçamento público e no uso racional de procedimentos terapêuticos. Ainda, provocam debates sobre a equidade e como a interferência do judiciário na saúde tem beneficiado indivíduos em detrimento do coletivo. Se um caso é julgado a favor do requerente em virtude dos possíveis problemas acarretados pela negativa do mérito, esquece-se que há um número indeterminado de pessoas que sofrerão consequências advindas desse julgamento, que compromete o orçamento.

Por ora, o que parece existir são conceitos diferentes de equidade para gestores e juristas. Aos juristas, equidade tem o sentido de justiça ideal ao caso concreto, permitindo ações de forma a atender da melhor maneira possível a finalidade ao qual o direito foi posto – e que lhe é garantido. Aos gestores, tem sentido de justiça social, como forma de assegurar o mais próximo do ideal à sociedade como um todo, não apenas em casos de eventual demanda.

Assim, algumas medidas vem sendo tomadas a fim de se evitar a judicialização, a citar: os Núcleos de Assessoria Técnica, o aprimoramento das instâncias regulatórias e as atualizações periódicas dos PCDT, bem como o judiciário levá-lo em consideração ao julgar o mérito de um processo. É importante salientar que a ATS perpassa por cada um desses pontos, direta ou indiretamente.

Fundamentada na Medicina Baseada em Evidências (MBE), a ATS busca subsidiar a tomada de decisão, tanto clínica, quanto política, tornando-se cada vez mais necessária ao gestor, apontando um desenho de sistema de garantias integrais e adaptadas para as necessidades da população e factíveis ao sistema, respeitando seus limites orçamentários e administrativos. Desta forma, qualquer medicamento que chegue a ser dispensado à população via SUS, passa por estudos que, além de comprovar sua eficácia e segurança, calculam o impacto deste medicamento no orçamento das unidades federativas envolvidas.

Contudo, não se pode negar que quando ocorre de forma organizada – em prol de uma população e não de um indivíduo – a judicialização é forma fundamental para o exercício efetivo da cidadania. Nesse sentido, Delduque et

al. (2013)³¹ traz a judicialização como fenômeno político-social, em que “a *interpenetração do direito no campo político e sanitário, [...] permeiam a garantia do direito social à saúde*”. Há pouco, o caso da AIDS foi um exemplo exitoso de como a sociedade civil pode mobilizar o Sistema para que haja a incorporação de uma tecnologia ao SUS.

Durante a década de 90, com o advento dos medicamentos antirretrovirais, os portadores da doença organizaram-se de forma a solicitar judicialmente o recebimento do medicamento. Baseadas no direito constitucional à saúde, as ações impetradas pelas organizações não governamentais obtiveram como resultado a jurisprudência favorável à responsabilização das três esferas de governo para o cumprimento da prestação solicitada³².

Atualmente, as associações que representam os pacientes portadores de uma doença tomaram a frente de alguns processos, requerendo ao judiciário a distribuição de um medicamento para os seus associados. Um exemplo foi a Associação de Assistência à Mucoviscidose no Mato Grosso que conseguiu que o judiciário garantisse que o Estado do Mato Grosso fornecesse o medicamento para tratamento da doença a todos os 46 portadores associados. Não somente, outras associações tem buscado reforço no poder judiciário para a garantia de seus direitos, especialmente as associações de portadores de doenças raras. Essa movimentação tem trazido à tona a discussão da necessidade de uma política pública para doenças raras, que ainda hoje se encontra em debate, resumindo-se a uma proposta para votação.

8) CONCLUSÃO

Deve-se considerar a existência de limitações no estudo. A dificuldade em obter informações precisas quanto à população portadora da doença e a população beneficiada com o medicamento, bem como os valores pagos para sua aquisição e os valores da infusão, nos levou a adotar hipóteses metodológicas baseadas na literatura.

É inegável que a judicialização da saúde é um dos temas mais delicados no âmbito jurídico, e que provoca, naturalmente, valor humanitário e de sensibilização à situação do requerente. Contudo, não se deve esquecer que os recursos do Estado são limitados e que a cada dia surgem novos medicamentos, sabiamente rotulados de “milagrosos” pela indústria farmacêutica, e o paciente, parte mais frágil de todo este processo, acaba por acreditar que somente aquele fármaco será capaz de lhe dar melhores condições em saúde.

Com isso, encontra-se no mercado inúmeros medicamentos comercializados sem que apresente desfechos clínicos de relevância à mortalidade ou taxa de internação de seus usuários, como acontece com a idursulfase.

São poucos as evidências quanto à segurança e à eficácia da idursulfase, sendo necessários mais estudos relacionados. A revisão sistemática encontrada traz em análise apenas um ensaio clínico randomizado, o que compromete a qualidade do Parecer Técnico-Científico. Ainda assim, o que pode ser observado é que o fármaco não apresenta custo-benefício suficiente para a sua dispensação.

Contudo, uma vez que esses pacientes já são beneficiados pelo Judiciário e que dificilmente terão pedidos posteriores negados, faz-se necessário reconsiderar a possibilidade de sua incorporação ao SUS. Como demonstrado na AIOI, a incorporação traria um acréscimo de R\$ 13 milhões por ano aos valores já dispensados ao medicamento, com o diferencial de regulamentar sua distribuição aos portadores de MPS II, monitorar os valores pago na compra do fármaco, bem como possibilitar o planejamento orçamentário do Governo.

9) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Constituição Federal de 1988. Artigo 196
2. Paim, JS. O que é o SUS. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2009. p. 43
3. Vasconcelos, CM; Pasche, DF. O Sistema Único de Saúde. In: Campos, GWS (ORG.). Tratado de Saúde Coletiva. Rio de Janeiro: Hucitec, 2006. p. 531.
4. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. O Financiamento da Saúde / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: CONASS, 2011.
5. Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde [internet]. Intervenção judicial na saúde pública: panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das Justiças Estaduais. 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/Panorama.pdf>> Acesso em: 6 nov. 2013.
6. Pinto, LLC. Um Estudo sobre a história natural da mucopolissacaridose tipo II (Síndrome de Hunter) em pacientes brasileiros. 2005. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
7. da Silva, EMK; Strufaldi MWL; Andriolo RB; Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) (Review). The Cochrane Library 2011, Issue 11
8. Pereira, EC; Sacomani, DG; Motta, AAP. Manifestações clínicas na Mucopolissacaridose do tipo II grave: Relato de Caso. Rev Neurocienc 2011; 19(4):675-680.
9. Pinto, LLC. et al . Avaliação prospectiva de 11 pacientes brasileiros com mucopolissacaridose II. J. Pediatr. 2006: 82(4): 273-8.
10. Young, ID; Harper, OS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. Arch Dis Child. 1982: 57: 828-36.
11. Heemstra, HE; et al. Predictors of orphan drug approval in the European Union. Eur J Clin Pharmacol. 2008: 64(5):545-52
12. Quaio, CRDC; et al. Report of a Large Brazilian Family with a Very Attenuated Form of Hunter Syndrome (MPS II). JIMD Rep. 2012; 4:125-8.

13. Ross, JCP; Hypy, HI; Cox, TM. Orphan drug pricin h may warrant a competition law investigation. *BMJ Journal*. 2010; 341:1084-6
14. Schwartz, IVD, et al. MPS-Brazil Network: an update on a country-wide initiative to improve diagnosis and management of mucopolysaccharidoses in Brazil. *Acta Pædiatrica*. 2008; 97 (Supl. s459):97–122
15. Interfarma. Doenças raras: contribuições para uma política nacional. Edições especiais saúde, volume V. São Paulo: 2013.
16. Souza, MV; Krug, BC; Picon, PD; Schwartz, IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2010; 15(Supl. 3):3443-54.
17. Diniz, D; Medeiros, M; Schwartz, IVD. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. *Cad. Saúde Pública*, 2012; 28(3):479-89.
18. Veloso, SCS. “Judicialização da Saúde”: Características das ações judiciais recebidas na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde no ano de 2007. Tese Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 2011.
19. Sartori Junior, D; Leivas, PGC; Souza, MV; Krug, BC; Balbinotto, G; Schwartz, IVD. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2012; 17(10):2717-28.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos – 3 ed., revisada e atualizada. Brasília, Ministério da Saúde, 2011.
21. Ferreira-da-Silva, A.L, et al . Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2012, 28(7): 1223-38.
22. Brasil. 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 a Saúde, Secretaria de Ciência,

- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
23. Boy, R; Schwart, IVD. As doenças lisossômicas e tratamento das mucopolissacaridoses. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2011, 10(Supl. 2):61-72.
 24. Wyatt, H; et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Health Technology Assessment. 2012; 16(39):209-33.
 25. Banco de Preços em Saúde. Disponível em <<http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>> Acesso em 01 de novembro de 2013.
 26. Ministério da Saúde. Câmara da Regulação do Mercado de Medicamentos. Comunicado nº. 5, de 5 de setembro de 2013. Dispõe do valor do Coeficiente de Adequação de Preços. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/comunicado_cmed_5_2013.pdf>. Acesso em 25 de novembro de 2013.
 27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoadevida/pof/200_2009_encaa/tabelas_pdf/tab2_4.pdf>. Acesso em 01 de novembro de 2013.
 28. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da saúde, 2007. Disponível em <<http://www.ispor.org/peguidelines/source/SECRETARIADECI%3%8ANCIATECANCIATECNOLOGIAEINSUM%3%89GICOS-preliminaryversion.pdf>>. Acesso em 25 de novembro de 2013.
 29. Brasil. Lei 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. Brasília, setembro de 1990.

30. Brasil. Lei 12.401 de 08 de abril de 2011. Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. Brasília: abril de 2011.
31. Delduque, MC; Marques, SB; Ciarlini, A. Judicialização das políticas de saúde no Brasil. In: Alves, SMC; Delduque, MC; Neto, ND (org). Direito sanitário em perspectiva. Brasília: FIOCRUZ, 2013.
32. Rodrigues, GB; Mourão, CA; Castro, LPG. A influência da judicialização da saúde na assistência farmacêutica. 8ª amostra de produção científica da pós-graduação latu sensu da PUC-Goiás. Acesso em 20 de novembro de 2013. Disponível em <
<http://www.cpgls.ucg.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/A%20INFLU%C3%8ANCIA%20DA%20JUDICIALIZA%C3%87%C3%83O%20DA%20SA%C3%9ADE%20NA%20ASSIST%C3%8ANCIA%20FARMAC%C3%8AUTICA.pdf>>