

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

***“Conflitos bioéticos decorrentes do acesso a medicamentos órfãos no
Brasil: o exemplo da laronidase para o tratamento da
mucopolissacaridose tipo I”***

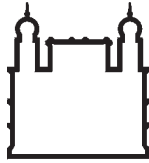
por

Raquel Tavares Boy da Silva

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências
na área de Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.^a Dr.^a Marlene Braz
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Ida Vanessa Doederlein Schwartz*

Rio de Janeiro, dezembro de 2011.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Esta tese, intitulada

“Conflitos bioéticos decorrentes do acesso a medicamentos órfãos no Brasil: o exemplo da laronidase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo I”

apresentada por

Raquel Tavares Boy da Silva

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Carlos Dimas Martins Ribeiro

Prof.^a Dr.^a Marcia Gonçalves Ribeiro

Prof. Dr. Fernando Salgueiro Passos Telles

Prof. Dr. Fermin Roland Schramm

Prof.^a Dr.^a Marlene Braz – Orientadora principal

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S586 Silva, Raquel Tavares Boy da
Conflitos bioéticos decorrentes do acesso a medicamentos
órfãos no Brasil: o exemplo da laronidase para o tratamento da
mucopolissacaridose tipo I. / Raquel Tavares Boy da Silva. --
2011.
xii,119 f. : tab. ; mapas
Orientador: Braz, Marlene
Schwartz, Ida Vanessa Doederlein
Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2011.
1. Mucopolissacaridose I. 2. Terapia de Reposição de Enzimas.
3. Medicamentos Excepcionais. 4. Assistência Farmacêutica.
5. Bioética. 6. Equidade na Alocação de Recursos. I. Título.
CDD – 22.ed. – 616.39

Ao meu marido, Octavio, exemplo
de valentia e amor à toda prova.

Aos meus amados filhos Maria
Antonia, Maria Clara e João Pedro.

À minha mãe.

Aos meus amigos.

Aos pacientes com doenças órfãs
carentes de um olhar mais atencioso.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Marlene Braz pelo auxílio fundamental no decifrar de minhas inquietações éticas e na condução decisiva do trabalho.

À Dra. Ida Schwartz pelo exemplo de firmeza e cuidado na abordagem do tema ao longo destes anos.

Ao CNPq através do edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT número 033/2007 que contemplou com recursos o projeto GPPG/HCPA06-547, fomentando o desenvolvimento deste trabalho. Guardo comigo momentos memoráveis junto a toda equipe deste projeto, incluindo a pequena Rosa. Deixo-lhes meu muito obrigada!

À Ana Beatriz Braz e Daylor Sartori Jr, ambos advogados, pelo auxílio na análise das pilhas de processos judiciais, fonte importante deste trabalho.

Aos médicos e professores do Departamento de Pediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ, em especial a Dra. Luciene Gardin, pela sensibilidade no lidar com pacientes que apresentam doenças genéticas e os professores Marcos Junqueira do Lago, Isabel Rey Madeira e Vinícius Gonçalves, “chefes” em momentos distintos, pela compreensão do desafio, permitindo que eu pudesse compatibilizar minhas obrigações profissionais e o desenvolvimento do curso de doutorado.

Aos médicos da Sociedade Brasileira de Genética Médica, pelo auxílio na coleta de dados fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, e pela cumplicidade na luta pela visibilidade das doenças genéticas no SUS.

Ao Isaias Soares de Paiva, colega de trabalho e amigo sempre compreensivo, especialmente nas minhas ausências no ambulatório.

Às enfermeiras do Departamento de Pediatria, em especial, Renata Maciel, e às residentes, Cátia Gasparoni e Priscila Dantas, pela dedicação no lidar com os pacientes com mucopolissacaridose e com a terapia de reposição enzimática.

Ao grupo do NAF- Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP-FIOCRUZ, pela forma competente e agradável de proporcionar ensinamentos na área da política farmacêutica.

À Escola Nacional de Saúde Pública, exemplo de espaço democrático, rico de idéias e fortalecimento de sonhos realizáveis. Aos profissionais da secretaria acadêmica pela paciência às inúmeras solicitações.

RESUMO

Esta pesquisa busca, como seu objetivo principal, discutir conflitos morais decorrentes do acesso e da alocação de recursos públicos, a medicamentos órfãos, tomando como exemplo a laronidase, medicamento pleiteado para o tratamento de uma doença órfã denominada mucopolissacaridose tipo I. A partir da obtenção de dados empíricos para análise, realizamos uma elaboração teórica acerca dos conflitos morais que permearam a prescrição, o acesso ou a negativa ao medicamento órfão pleiteado, em reflexões que se distribuíram em três artigos distintos:

No primeiro artigo, ao caracterizarmos o acesso à laronidase, ponderamos acerca da judicialização da assistência farmacêutica. A necessidade de políticas focalizadoras que contemplem a necessidade de minorias versus a crescente preocupação com o financiamento público de medicamentos órfãos, em que pese os princípios do SUS, foram colocados, utilizando-se como base de discussão pensadores que lidam com a bioética principialista e teorias da justiça no contexto das instituições de saúde.

No segundo artigo, ao caracterizarmos os argumentos processuais, discutimos os conflitos associados nas suas diversas esferas. Observamos a necessidade de trazer à tona a questão da transparência acerca das tomadas de decisões alocativas em saúde, visto que o critério de publicidade é uma dimensão ética do processo político, de acordo com um dos critérios definidos como “*accountability for reasonableness*”.

No terceiro artigo, ao caracterizarmos as justificativas médicas para a prescrição da laronidase contidas nos laudos obtidos dos processos judiciais refletimos sobre os argumentos morais observados. Estes foram discutidos à

luz dos princípios de beneficência e não maleficência e das ponderações de pensadores acerca das decisões alocativas em saúde e suas formas de racionamento.

ABSTRACT

The main objective of this research project was to discuss the moral conflicts associated with public resource allocation and access to orphan drugs, based on the example of laronidase, a medication used in the treatment of the orphan disease mucopolysaccharidosis type I. After collecting empirical data for analysis, we constructed a theoretical framework of the moral conflicts that permeated prescription of and granting or denial of access to the requested drug, with reflections spanning three distinct articles:

In the first article, we sought to characterize access to laronidase and reflect on the judicialization of pharmaceutical assistance. We discuss the need for focal policies that take into account the needs of minorities versus a growing concern with public funding for orphan drugs, considering the principles of the Brazilian Unified Health System, using the work of principlist bioethicists and several theories of justice in the context of health care as a foundation.

In the second article, we characterize arguments advanced in lawsuits and discuss the associated conflicts at various levels. We note the need to address the issue of transparency in resource allocation decisions in health care, as publicity is an ethical dimension of the political process, according to one of the criteria defined as “accountability for reasonableness”.

In the third article, we characterize physicians’ rationales for prescribing laronidase, as contained in medical reports filed in support of lawsuits, and reflect on the moral arguments contained in these rationales, which are then discussed from the standpoint of the principles of beneficence and nonmaleficence and in light of the reflections of several thinkers as to resource allocation decisions and forms of rationing in health care.

LISTA DE SIGLAS/ ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMDE	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
CEAF	Componente Especializado de Assistência Farmacêutica
CADTH	Canadian Agency for Drug and Technologies in Health
CEME	Central de Medicamentos
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DAF-SCTIE/MS	Departamento de Assistência Farmacêutica – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/Ministério da Saúde
DG	Doença de Gaucher
EMA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GAGs	Glicosaminoglicanos
LREIM-HCPA	Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
MPS	Mucopolissacaridose
MPSI	Mucopolissacaridose tipo I
MPSVI	Mucopolissacaridose tipo VI
MS	Ministério da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SGM -HCPA	Serviço de Genética Médica do HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
SUS	Sistema Único de Saúde
TRE	Terapia de Reposição Enzimática
UE	União Européia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ANEXOS

- Anexo 1** - *Instrumento de coleta de dados epidemiológicos e de acesso ao tratamento juntos aos médicos, instituições de saúde e organizações não governamentais* p. 100
- Anexo 2** - *Instrumento de coleta de dados epidemiológicos e de acesso ao tratamento junto ao DAF* p.103
- Anexo 3** - *Instrumento de coleta de dados dos processos judiciais analisados* p.105
- Anexo 4** - *Planilha dos processos analisados* p. 113
- Anexo 5** - *Mapas das justificativas/argumentos extraídos dos processos* p. 114-119

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	vi
ABSTRACT	viii
LISTA DE SIGLAS/ABREVIATURAS	ix
LISTA DE ANEXOS	x

APRESENTAÇÃO	01
---------------------------	----

CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO	05
-------------------------------------	----

CAPÍTULO II. MATERIAL E MÉTODOS	26
--	----

CAPÍTULO III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
---	----

3.1 Artigo 1- Conflitos éticos associados ao acesso a medicamentos órfãos no Brasil: o caso da Mucopolissacaridose tipo I

3.1.1- Introdução.....	34
3.1.2- Métodos.....	35
3.1.3 – Resultados	
Dados demográficos.....	35
Vias de acesso.....	36
3.1.4-Discussão.....	36
A judicialização da saúde no Brasil.....	37
Conflitos éticos.....	38
3.1.5-Conclusão.....	39
3.1.6-Referências.....	39

3.2 Artigo 2- Judicialização da saúde e assistência farmacêutica a doenças raras: o exemplo da mucopolissacaridose tipo I

3.2.1- Introdução.....	42
3.2.2- Material e Métodos.....	43
3.2.3 – Resultados.....	44
Dados dos demandantes.....	44
Dados de prescrição e relatórios médicos.....	45
Aspectos processuais.....	45
Dados contestatórios e recursos.....	46
3.2.4-Discussão	
Aspectos médicos- a prescrição e a busca por evidências.....	47
As universidades como prescritoras de novas tecnologias.....	48
Obrigações pós-pesquisa clínica – um negócio jurídico.....	49
Aspectos legais e constitucionais.....	50
O judiciário e a tomada de decisões relacionadas a alocação de recursos públicos na saúde em situação de escassez.....	51
Aspectos econômicos.....	53
3.2.5- Conclusão.....	54
3.2.6 –Referências.....	55
3.2.7-Tabela 1.....	59
3.2.8-Tabela 2.....	60

3.2.9 - Tabela 3.....	61
3.2.10-Tabela 4.....	62
3.3 Artigo 3 – Argumentos técnicos e morais utilizados pelos médicos para justificar a prescrição de medicamentos órfãos nos processos judiciais no Brasil - o exemplo da laronidase para o tratamento da mucopolissacaridose tipol	
3.3.1- Introdução.....	66
3.3.2 – Métodos.....	67
3.3.3- Resultados.....	69
3.3.4 -Discussão.....	71
O médico e a finalidade do exercício da profissão	71
O médico como alocador de recursos.....	75
Racionamento de recursos e pluralismo moral.....	77
O médico e o olhar ético sobre o paciente.....	79
Conclusões.....	80
3.3.5 -Referências bibliográficas.....	82
3.3.6- Tabela 1.....	86
CAPÍTULO IV .CONCLUSÕES	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA INTRODUÇÃO, METODOLOGIA E CONCLUSÃO.....	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DOS ARTIGOS.....	94
ANEXOS	100

APRESENTAÇÃO

Desenvolvi esta pesquisa a partir da necessidade observada nos últimos sete anos quando, já tendo a orfandade da assistência às doenças genéticas no SUS como algo patente na minha rotina profissional, tive acesso, pela primeira vez, à terapia de reposição enzimática para um paciente de 12 anos de idade, que acompanhava desde o seu primeiro ano de vida, com MPS VI. Movidada pela expectativa de oferecer um tratamento inovador e único, ao mesmo e aos demais pacientes com outros tipos de MPS que foram sendo diagnosticados pude ver reforçado o papel de médica e meu dever de cuidado com o paciente. No entanto, ao me deparar com: o altíssimo custo do medicamento, os benefícios terapêuticos pequenos mas existentes, a necessidade de busca por via judicial, associada à minha crescente tomada de consciência acerca da necessidade de tomadas de decisões alocativas de recursos de forma responsável frente às dificuldades existentes no financiamento público para outras necessidades em saúde, percebi que precisava elaborar um discurso mais convincente que legitimasse a minha prática, vendo o estudo da bioética como “*uma especificação das implicações morais da práxis humana*” (Schramm, 2005: 15)¹.

Iniciou-se então uma busca por completude e integridade profissional no sentido de entender a complexidade dos processos alocativos em saúde, e suas diferentes concepções morais. Recorri à bioética no curso de pós-graduação do Instituto Fernandes Figueira em 2006 com a Profa. Marlene Braz

¹Schramm FR. A moralidade da biotecnociência: a bioética da proteção pode dar conta do impacto real e potencial das biotecnologias sobre a vida e/ou qualidade de vida das pessoas humanas? In: Bioética, riscos e proteção. SchrammFR, RegoS, BrazM, Palacios M(org). RiodeJaneiro: Ed. UFRJ. Fiocruz

e Prof. Fermin Roland Schramm, e vi nesta disciplina “uma ferramenta do diálogo, uma lógica do pluralismo, um instrumento para negociação pacífica das instituições morais” (Engelhardt, 2001:293)ⁱⁱ. Utilizei-me inicialmente somente do princípio da proteção para a defesa do financiamento público destes medicamentos, como uma “*ética de responsabilidade social*” onde o Estado deva assumir “*obrigações sanitárias para com as populações humanas*” (Schramm, Kottow, 2001: 954)ⁱⁱⁱ, adotando medidas de focalização de ações sociais a favor dos mais necessitados no sentido de “*integrar a responsabilidade moral e a eficácia pragmática numa efetiva política sanitária protetora*” (Boy,Schramm, 2009: 1280)^{iv}. No entanto, devido ao não compartilhamento das mesmas perspectivas morais entre todos os atores envolvidos no processo complexo da alocação de recursos, cujos argumentos analisei no âmbito da arena judicial, percebi no entanto, que necessitava, além daquele princípio, de outros argumentos que pudessem me auxiliar na resolução de conflitos relativos à macro-alocação em situações de escassez, e especialmente, à micro-alocação cujo foco médico é a prevenção do sofrimento humano, da agonia e a possibilidade de morte por uma doença devastadora e sua (cara) possibilidade terapêutica.

A reflexão sobre alocação de recursos em saúde baseia-se assim, no pressuposto de que as necessidades de assistência à saúde são infinitas, crescentes, mais amplas que as possibilidades de recursos financeiros, huma-

ⁱⁱ Engelhardt, HT Jr. Controversies, conflicts, and consensus: a concluding, untheological postscript. *Christian Bioethics*, 2001; 7:291-295.

ⁱⁱⁱ Schramm, FR, Kottow, M. Principios bioéticos en salud pública: limitaciones y propuestas. *Cad Saúde Pública*, 2001; 17 (4): 949-956.

^{iv} Boy R, Schramm FR. Bioética da proteção e o tratamento de doenças genéticas raras: o caso das doenças lisossomais. *Cad Saúde Publica* 2009; 25(6):1267-1284.

-nos e materiais existentes (Callahan, 1990).

Ao tomarmos o exemplo de uma doença rara e grave, aprofundam-se os questionamentos filosóficos, onde o discurso da ética pode entrar em conflito com as perspectivas econômicas.

A partir da contextualização e da fundamentação teórica no campo da bioética apresentadas no capítulo introdutório surgiu assim a necessidade de se refletir acerca dos conflitos morais entre os atores envolvidos nos processos de alocação de recursos num contexto de escassez, especificamente no que diz respeito aos medicamentos órfãos, em que utilizo o exemplo da laronidase para o tratamento da MPS,I.

Utilizando-se de metodologia quali-quantitativa, conforme descrita no capítulo II realizamos levantamento epidemiológico dos pacientes com MPSI, caracterizamos o acesso à laronidase no Brasil, bem como os argumentos processuais analisando-os em eixos definidos como aspectos médicos, de pesquisa, legais/constitucionais e econômicos. E aprofunda-mo-nos nos conflitos associados à microalocação dos recursos em saúde em que pese o conflito entre a beneficência e a justiça.

Em termos de resultados e discussão do tema, esta pesquisa possibilitou-nos a elaboração de três artigos distintos, apresentados no capítulo III, nos quais passamos de uma abordagem “macro” que envolve desde o acesso ao medicamento até aprofundar-mo-nos na questão delicada dos conflitos médicos.

v Callahan, D. What kind of life: the limits of medical progress. New York: Simon & Schuster; 1990.

Esperamos que as reflexões geradas possam de fato contribuir para um olhar mais cuidadoso aos pacientes com doenças raras e em especial, por aqueles encarregados da elaboração de políticas de medicamentos para estes pacientes e a sua utilização de forma criteriosa pelos médicos que os assistem.

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

Medicamentos voltados para o tratamento de doenças raras também conhecidas como doenças órfãs, estão progressivamente sendo comercializados nos EUA , na UE e em alguns países asiáticos, mediante políticas governamentais estimulatórias específicas (Dear et al, 2006). O termo doenças órfãs é baseado em aspectos clínicos – doenças crônicas, degenerativas, debilitantes e associadas à diminuição da expectativa de vida; e de prevalência - segundo critérios europeus, afetam menos de 5 a cada 10.000 indivíduos e, de acordo com critérios americanos, atingem menos de 7 casos a cada 10.000 indivíduos no país (Dear et al, 2006; Hughes et al, 2005; Prescrire, 2007). Estima-se a existência de 7000 doenças raras e a maioria delas (80%) consistem em doenças genéticas (Hughes et al, 2005).

Se extrapolarmos este percentual para estatísticas populacionais brasileiras, é provável que estejamos discutindo acerca da existência de milhões de brasileiros com alguma doença rara, com um número crescente que demandará acesso aos tratamentos já disponibilizados, muitos deles através do fornecimento de medicamentos, muitos deles conhecidos como medicamentos órfãos. O Brasil não possui uma política pública delineada para o tratamento de doenças raras, sendo alguns destes medicamentos ofertados pelo sistema público de saúde mediante portarias especiais (Brasil, 1995; Brasil, 2001).

Neste contexto, muitos pacientes buscam o acesso a estes medicamentos, através de medidas judiciais, num número desconhecido de casos. Neste cenário, têm surgido conflitos éticos importantes, referentes ao acesso e aos recursos necessários para o financiamento destes medicamentos

no Brasil, bem como ainda são escassas as discussões acerca das possíveis e desejáveis políticas públicas capazes de resolver tais conflitos (Boy, Schramm, 2009).

Aspectos referentes aos medicamentos órfãos

Para a atribuição do status de medicamento órfão, dois conceitos são utilizados conjuntamente: o epidemiológico - prevalência ou incidência da doença numa população, e o econômico - presunção de não rentabilidade do medicamento destinado à terapêutica da doença em questão (Dear et al, 2006, Prescrire, 2007). Desta forma, existiriam dois motivos pelos quais as indústrias farmacêuticas relutariam em investir em drogas órfãs: a) condição muito rara para representar um mercado rentável; b) condição que seria prevalente em países em desenvolvimento, os quais seriam pobres demais para pagarem pelo preço dos medicamentos que representariam lucro para os detentores de patentes (Dear et al, 2006; Gericke et al, 2005).

Atualmente, tal visão vem sofrendo forte mudança. Visando a estimular a investigação e o desenvolvimento de medicamentos órfãos, autoridades de países desenvolvidos deram incentivos para as indústrias de biotecnologia, através de políticas mundiais para o estímulo à produção de medicamentos órfãos, mediante concessão de benefícios como exclusividade de mercado por períodos longos, incentivos fiscais (redução de impostos), auxílio econômico no desenvolvimento de pesquisas específicas e aprovação para comercialização com critérios menos exigentes em relação à base de evidências científicas obtidas com as pesquisas clínicas (Dear et al, 2006; Hughes et al, 2005; Gericke et al, 2005; Joppi et al, 2006). Estas medidas tiveram início em 1982

quando o *Food and Drug Administration* (FDA), agência americana de regulação de fármacos, criou um setor específico para as droga órfãs nos Estados Unidos, vindo a seguir, a aprovação do *Orphan Drug Act* em 1983, seguido pelo Japão em 1993, Austrália em 1997 (Gericke et al, 2005), e, por fim, pela agência europeia de fármacos, à época denominada *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*, que implementou uma política comum para os medicamentos órfãos em 1999 (CADTH, 2010).

Outro fator que vem impulsionando a indústria farmacêutica a investir em medicamentos órfãos deve-se ao fato de que as drogas atuais para tratamento das doenças mais comuns já foram descobertas e as patentes estão vencendo o que significa um problema econômico para sua sobrevivência. Por este motivo, as indústrias farmacêuticas vêm fazendo aquisições de indústrias de biotecnologias, pois, os medicamentos produzidos por estas são mais difíceis de se tornarem genéricos pelo elevado custo e conhecimento que requerem (Angell, 2007).

No entanto, os altos valores alocados para o desenvolvimento de pesquisas e a disponibilização dos medicamentos órfãos levantam aspectos éticos e econômicos que têm sido discutidos no contexto das sociedades desenvolvidas, observando-se um posicionamento favorável, ainda que cauteloso, em relação ao financiamento público destes medicamentos (Connock et al, 2006a). Dificuldades na avaliação da efetividade clínica para as quais outros tratamentos ainda não existem, também são relatados (Dear et al, 2006; Connock et al, 2006b). Tais fatos aumentam a discussão acerca da disponibilização, do acesso e conseqüente custo do tratamento (Hughes et al, 2005; Gericke et al, 2005; Connock et al, 2006b).

A Política de Medicamentos no Brasil e o uso de medicamentos-órfãos para o tratamento de doenças genéticas raras

Um ano após a extinção da Central de Medicamentos (CEME), em 1998 foi aprovada a portaria GM 3.916/98 que definiu a Política Nacional de Medicamentos (Brasil, 1998) que visa garantir condições para segurança e qualidade dos medicamentos no país, promover o uso racional e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais. No entanto, não observamos uma política específica para os medicamentos órfãos, cujo conceito empregado pela ANVISA os define como “*medicamentos utilizados em doenças raras, cuja dispensação atende a casos específicos*”. Esta definição não torna explícita a definição de “doença rara”, nem a distingue, adequadamente, do termo “medicamento excepcional” (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006). Este grupo de medicamentos ou drogas órfãs encontram-se, inseridos na antiga denominação de Componente de Dispensação de Medicamentos Excepcionais (CDME) definido pela Portaria GM 2.577/06, do MS (Brasil, 2006). Segundo esta portaria, o CDME tem por objetivo “*disponibilizar medicamentos no âmbito do sistema Único de Saúde para tratamento de agravos inseridos nos seguintes critérios*”:

1.1.doença rara ou de baixa prevalência, com indicação de uso de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado, e;

1.2.doença prevalente, com uso de medicamento de alto custo unitário ou que, em caso de uso crônico ou prolongado, seja um tratamento de custo elevado desde que :

1.2.1- haja tratamento previsto para o agravo no nível de atenção básica o qual o paciente apresentou necessariamente intolerância, refratariedade ou evolução para quadro clínico de maior gravidade, ou,

1.2.2- o diagnóstico ou estabelecimento da conduta terapêutica para o agravo estejam inseridos na atenção especializada.”

Através de RDC n.16 de 13 de março de 2008 (Brasil, 2008a), houve alteração da RDC n. 28 de 04/04/2007 (Brasil, 2007), diferenciando doença negligenciada de doenças raras ou órfãs. Ainda assim há certa sobreposição nas definições, como se pode depreender a seguir:

“Doença negligenciada: termo usado para designar as doenças que não apresentam atrativos econômicos para o desenvolvimento de fármacos, por atingirem, predominantemente, a população dos países em desenvolvimento. Doenças raras ou órfãs: aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população geral”.

O CDME era co-financiado pelos governos estadual e federal, e possui uma lista de medicamentos específicos definida pelas Portarias 2.577/06 e 1869/08 do MS, dentre outras (Brasil, 2006, Brasil, 2008b). Foi publicada a Portaria GM2981/2009 (Brasil, 2009), que alterou a denominação de CDME para CEAF, visando garantir a integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial a linhas de cuidado que estejam definidas em PCDT publicados pelo MS e cujo financiamento se dá nos diversos níveis administrativos - federal, estadual e municipal. Medicamentos que representam elevado impacto financeiro para o componente serão de responsabilidade da União. No anexo IV desta portaria encontra-se contemplado o tratamento da Doença de Gaucher, considerada a doença lisossômica mais comum, via

inserção em uma política pública de saúde. Em 2002, o MS publicou, na forma de portaria, o PCDT para Doença de Gaucher, devendo o tratamento preconizado, ser aplicado e monitorado em Centros de Referência (Brasil, 2002).

Apesar do reduzido número de pacientes com a Doença de Gaucher no Brasil, os gastos do Governo Federal e dos Estados com a imiglucerase estimados no ano de 2007 foram da ordem de R\$ 250 milhões (Barbano, 2009), sendo o principal responsável pelo total de gastos realizados por essas instâncias do SUS em medicamentos de dispensação excepcional (especializada) e que vem crescendo expressivamente desde 2000. De acordo com dados do MS (Brasil, 2007):

“em 2005 foram consumidos 88.446 frascos/ampola, a um custo unitário de R\$ 1,4 mil. Esse aumento no consumo pode ser explicado pelas seguintes razões: a) o fato do SUS colocar a Imiglucerase na sua pauta de medicamentos de dispensação excepcional; b) melhoria do diagnóstico da presença da Doença de Gaucher em pacientes do SUS; c) aumento da expectativa de vida dos pacientes submetidos a tratamento, principalmente de crianças afetadas, dado que a Imiglucerase é de uso contínuo e é administrada por quilograma de peso do paciente. Na medida em que crianças afetadas vão crescendo, o consumo de Imiglucerase aumenta”.

Alguns problemas/dificuldades são evidenciados neste cenário:

1-O Programa de Medicamentos Excepcionais, atualmente contemplado pelo CEAF apesar de existir desde 1993 e de sofrer modificações subseqüentes (inclusão e exclusão de medicamentos), carece ainda de diretrizes que estabeleçam seu conceito. O resultado disso é a ausência de parâmetros que definam, claramente, os critérios de inclusão/exclusão de novos medicamentos no Programa.

2- O financiamento do programa tem sido objeto de importantes embates entre os diferentes níveis de gestão do SUS, devidos aos altíssimos custos e provável falta de sustentabilidade das ações.

Outros medicamentos utilizados para tratamento de doenças genéticas também fazem parte do CEAF (Tabela 1, página 12), sob diferentes níveis de financiamento e desta forma, inseridos em diferentes grupos do CEAF. Entretanto, como já dissemos, não há uma política de assistência farmacêutica para doenças raras no âmbito do SUS.

Aqui entra a tabela 1

Aspectos referentes às doenças lisossômicas

As doenças lisossômicas (DL) constituem importante grupo de doenças genéticas, raras individualmente, mas que, quando somadas, respondem por uma incidência conjunta estimada de 1: 7.700 nascimentos (Meikle, Hopwood, 1999). Elas representam um grupo de, pelo menos, 50 entidades genéticas, sendo a maioria causada pela presença de mutações patogênicas nas hidrolases ácidas que levam a deficiência de uma atividade protéica particular, ou, excepcionalmente, a deficiência de atividades não lisossomais que estão envolvidas na biogênese da maturação protéica. Apesar de cada uma das DL resultarem de mutações num gene diferente e, conseqüentemente, numa deficiência enzimática específica, todas as DL compartilham uma característica comum, que é o acúmulo de substratos

normalmente degradados nos lisossomos. De acordo com o tipo de substrato acumulado, as DL são agrupadas em amplas categorias, incluindo as Mucopolissacaridoses, as Lipidoses, as Glicogenoses e as Oligossacaridoses. Estas categorias mostram similaridades clínicas que incluem: anormalidades ósseas, organomegalia, disfunção do sistema nervoso central em algumas formas e dismorfias craniofaciais de caráter cumulativo, levando, em sua maioria, a comprometimento sistêmico grave e diminuição importante da expectativa de vida (Meikle, Hopwood, 2005).

Esta pesquisa deter-se-á na discussão das Mucopolissacaridoses (MPS) e, em especial, a Mucopolissacaridose tipo I (MPS I).

Mucopolissacaridoses

As MPS decorrem da deficiência de enzimas lisossomais que agem sequencialmente na degradação dos glicosaminoglicanos (GAGs), componentes da membrana celular e da matriz extracelular. À atividade deficiente de cada uma dessas enzimas associa-se a um tipo específico de MPS (Neufeld, Muenzer, 2001) de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 - Classificação das mucopolissacaridoses

Tipo de MPS	Enzima com atividade deficiente	Glicosaminoglicano(s) não-degradado(s)	Epônimo
I	α -L-iduronidase	DS, HS	Hurler Hurler-Scheie Scheie
II	iduronato-sulfatase	DS, HS	<i>Hunter</i>
IIIA	sulfamidase (heparan N-sulfatase)	HS	Sanfilippo A
IIIB	α -N-acetilglicosaminidase	HS	Sanfilippo B
IIIC	acetil-Coa: α -glicosaminidase acetiltransferase	HS	Sanfilippo C
IIID	N-acetilglicosamina 6-sulfatase	HS	Sanfilippo D
IVA	N-acetil-galactosamina 6-sulfatase (galactose-6-sulfatase)	QS, CS6	Morquio A
IVB	β -galactosidase	QS	Morquio B
VI	N-acetilgalactosamina 4-sulfatase (arilsulfatase B)	DS, CS4	<i>Maroteaux-Lamy</i>
VII	β -glicuronidase	DS, HS, CS4, CS6	Sly
IX	Hialuronidase	hialuronan	<i>Natowicz</i>

DS: dermatan sulfato; HS: heparan sulfato; QS: queratan sulfato; CS4: condroitin 4-sulfato; CS6: condroitin 6-sulfato

Não existem estudos relativos à incidência das MPS no Brasil. O único dado disponível é o número de casos diagnosticados pelo LREIM-HCPA desde 1982 (ano de início das suas atividades) até 2005: 613 casos. Os tipos mais freqüentes, segundo este levantamento, são as MPS I, II e VI (Giugliani et al, 2006; Schwartz et al, 2006), para as quais já existe tratamento através da TRE. O diagnóstico de MPS no Brasil está centralizado no LREIM-HCPA, por meio das atividades da Rede MPS Brasil, projeto financiado pelo CNPq e sediado no SGM/HCPA.

Mucopolissacaridose tipo I (MPS I)

A MPS I é uma DDL causada pela atividade deficiente da enzima alfa-iduronidase (IDUA). A IDUA é responsável pela clivagem dos resíduos de ácido idurônico dos GAGs heparan e dermatan sulfato. Na MPS I, ocorre o acúmulo destes GAGs parcialmente degradados no interior dos lisossomos e o aumento da sua excreção da urina. A incidência mundial desta doença é estimada em aproximadamente 1/100.000. Não existem, contudo, estudos epidemiológicos sobre a MPS I no Brasil. Segundo o Registro Brasileiro de MPS I, financiado pela *Genzyme Corporation*, e que faz parte de um Registro Internacional financiado pela mesma empresa, existem 727 pacientes com MPS I identificados em todo o mundo, sendo 53 no Brasil (Muñoz-Rojas, et.al, 2011). A Rede MPS Brasil cadastrou de abril/2004 a julho/2008, 108 pacientes brasileiros com MPS I (Schwartz, 2009). A MPS I está associada a três formas clássicas, que diferem entre si com base na presença de comprometimento neurológico, na velocidade de progressão da doença e na gravidade do acometimento dos órgãos-alvo (sistema nervoso central, ossos, articulações

vias aéreas superiores e inferiores, coração e córnea, principalmente): forma grave -síndrome de Hurler, forma intermediária ou moderada - síndrome de Hurler-Scheie), e forma atenuada - síndrome de Scheie (Neufeld, Muenzer, 2001) . Esta classificação, embora ainda bastante utilizada, é um tanto arbitrária, uma vez que existem pacientes que apresentam quadros mistos que sobrepõem manifestações das diferentes formas mencionadas.

Não existe tratamento curativo para a MPS I. As opções terapêuticas disponíveis incluem intervenções realizadas no nível do fenótipo clínico (tais como cirurgias para correção de hérnias) ou no nível da proteína mutante (transplante de células hematopoiéticas e TRE).

A laronidase, α -L-iduronidase recombinante (nome comercial: Aldurazyme) é produzida pela *Biomarin Pharmaceutical Inc.* e pela *Genzyme Corporation*, EUA, tratando-se de fármaco novo para o tratamento da MPS I. Em abril de 2003, este produto foi aprovado pelo FDA para o tratamento das formas grave, intermediária e atenuada com sintomas graves ou moderados da MPS I (FDA 2007). Em junho do mesmo ano, foi aprovado também pela EMA para o tratamento das manifestações não-neurológicas da MPS I. No entanto, em Julho de 2005, o *Canadian Expert Drug Advisory Committee* não recomendou o financiamento da laronidase no Canadá (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, 2010). A laronidase é um medicamento de alto custo que recebeu registro na ANVISA em agosto de 2005, mas não se encontra incluída no CEAF do MS. Foi realizado um estudo de revisão para determinar a efetividade clínica e a relação custo-efetividade da administração da terapia de reposição enzimática (TRE) intravenosa a pacientes sintomáticos na prevenção de danos a longo prazo nas Doenças de Fabry e da MPSI (Connock, 2006b).

Neste estudo, em relação à MPSI, não foi ainda possível mostrar os amplos benefícios da TRE nem desenvolver um modelo de custo-efetividade da TRE no tratamento da MPSI. Entretanto, outros estudos têm mostrado o benefício da TRE para MPSI em suas formas não neurológicas e em pacientes menores de cinco anos de idade (Wraith et al, 2007).

Outras modalidades de tratamento para as DL em desenvolvimento ou aprovação recente incluem a inibição da síntese de substrato, o transplante de células hematopoiéticas, dentre outros, além da disponibilidade da TRE para as MPS II e MPSVI como sintetizado na tabela 3 (página 18).

Tabela 3

Aquisição de novos medicamentos de alto custo no âmbito da saúde pública – a judicialização da assistência farmacêutica.

A crescente disponibilidade de medicamentos para o tratamento das DL implica em problemas já enfrentados por pacientes, familiares, médicos e gestores da saúde no âmbito das doenças genéticas raras: medicamentos únicos, de custos elevados, direcionados para o tratamento de um número proporcionalmente pequeno de pacientes, não liberados pelo governo brasileiro para comercialização.

A via de obtenção atual para estes medicamentos está sendo, em um número desconhecido de casos, através de medidas judiciais, inserida no contexto da judicialização da saúde, utilizando-se provavelmente de preceitos da Constituição Federal de 1988 (Brasil, 1988). Tal fato expressa um fenômeno relacionado à ampliação do poder do Judiciário nos processos decisórios políticos, nas democracias contemporâneas (Vallinder, Tate, 1995). A judicialização da assistência farmacêutica, é um fenômeno crescente no Brasil, e vem ocorrendo de forma paralela ao aumento no consumo e nos gastos com medicamentos (Messeder, et al, 2005). Observa-se uma tendência ao aumento da demanda de medicamentos que não fazem parte das listas oficiais do SUS (Messeder et al, 2005; Chieffi, Barata, 2009).

No ano de 2010, em matéria publicada em jornal de grande circulação (Fabrini, 2010), o MS, revelou que, em quatro anos, o crescimento dos gastos com remédios comprados por ordem judicial cresceu 3.675%, *“alimentados pelas falhas de assistência ao cidadão e pelo lobby da indústria farmacêutica sobre médicos e pacientes”*. No ano de 2005, as sentenças judiciais custaram ao erário público 2,5 milhões de reais, sendo que em outubro de 2010, o valor

já alcançou 94,38 milhões, com previsão de 150 milhões em dezembro. Se forem somados estados e municípios o gasto chega a 1 bilhão de reais, o que representa 15% dos gastos do SUS com vacinas e medicamentos. Nesta mesma reportagem, Iola Gurgel, economista da UFMG diz: *“A judicialização da saúde vem cobrir vazios de assistência. Há um grupo de doenças que não tem protocolo para tratamento no ministério. A lista deveria passar por revisões periódicas. E faltam regras claras para a incorporação de novos produtos”*. E acrescenta:

“Por falta de um sistema que avalie os lançamentos da indústria, incorporando ao SUS o que traz vantagens, não raro a corrida aos tribunais serve para aumentar a lucratividade de laboratórios. Na Inglaterra, o trabalho é de institutos do governo. No Brasil, médicos e associações de pacientes são bombardeados por propaganda de multinacionais”.

Mas prover a assistência a todos sem focalizar, isto é, atender aos menos favorecidos apenas através do cumprimento de sentenças judiciais para garantir benefícios legitimados pela Constituição pode por um lado, acarretar um desrespeito ao planejamento orçamentário, mas por outro lado, estar colocando em cheque o próprio princípio da justiça entendido como equidade de acesso. Neste sentido, a busca judicial ao medicamento pode estar sinalizando que existe a necessidade de tratamento de muitos destes pacientes que pode estar sendo postergada pela falta de uma política eficiente. Neste momento coube também discutir a participação do judiciário na tomada de decisões alocativas e os argumentos que permearam a negativa ou o acesso a estes medicamentos.

Justiça distributiva e alocação de recursos

Ao trazermos o enfoque para o tratamento das doenças no Brasil, observa-se uma série de conflitos éticos importantes especialmente no campo das políticas públicas e na alocação de recursos, muitos dos quais se dão em torno da universalização e focalização do acesso à saúde. Em que pese um sistema de saúde baseado no princípio da universalidade de acesso a ações e serviços de saúde, existe, como grande questão, o ajuste ao princípio da equidade, onde se busca atender os indivíduos, a partir de suas diferenças e de acordo com suas reais necessidades, de modo a minimizar os efeitos das loterias biológica e social. Neste ponto é que a discussão da inclusão ou não de doenças raras e o respectivo financiamento de medicamentos órfãos no âmbito da saúde pública tem relevância. Num país em que não há financiamento adequado para a saúde pública, destinar mais de 50% do orçamento em medicamentos para tratar alguns milhares de pessoas em detrimento da maioria pode ser visto como não ético.

Tal problemática tem sido discutida na Bioética sob a denominação de Justiça Distributiva e se manifesta em condições de escassez e de competição, necessitando de uma ponderação das vantagens e desvantagens acerca dos benefícios justos (Beauchamp, Childress, 1979; Daniels, 1996). Observa-se que este princípio faz interface entre a ética individual e a ética coletiva, partindo-se do pressuposto quase consensual da finitude dos recursos, num cenário que as necessidades humanas quanto à saúde são crescentes e os recursos financeiros para satisfazê-los finitos (Callahan, 1990), especialmente nos países em desenvolvimento com sistemas universalistas.

A reflexão sobre equidade nos remete assim à teoria de justiça de John Rawls (1997), que se volta fundamentalmente para regulação da estrutura das sociedades democráticas, onde prioriza o justo sobre o bem, limitando as concepções do bem permitidas numa sociedade justa. Este autor estabelece, dentre seus princípios de justiça, o princípio de liberdades iguais para todos, o princípio de igualdade de oportunidades para todos e o princípio da diferença. Havendo uma primazia do primeiro princípio sobre o segundo e este sobre o terceiro, de modo a se respeitar as liberdades fundamentais. Tais princípios devem regular a distribuição dos bens primários, entendidos estes como meios polivalentes para as pessoas desenvolverem e exercerem suas capacidades morais e perseguirem suas concepções de bem (Ribeiro, 2003).

Ao se aplicar este princípio da justiça distributiva para a regulação das instituições de saúde, Daniels (1996) utiliza-se também do princípio da diferença. Neste sentido, indivíduos com extremas necessidades de saúde, podem necessitar de um maior favorecimento na distribuição destes recursos, em detrimento da sociedade como um todo, visto que a doença causa impacto na faixa normal de oportunidades, sobre as quais podem desenvolver seus planos de vida ou suas concepções de bens.

A questão da micro-alocação de recursos

Por fim, a discussão do papel do médico, em sua prática, como microalocador de recursos fez-se então necessária. Isto ocorre devido a crescente necessidade de tomada de decisões responsáveis e consciente no que diz respeito ao controle dos custos dos tratamentos e sua justa alocação também pelos médicos. Ao caracterizarmos os argumentos médicos contidos

nos laudos destinados ao acesso apontamos para a importância do médico nestas decisões alocativas, tendo em vista que suas justificativas, além de técnicas, podem se configurar justificativas morais, não compreendidas como tal, tanto para o médico quanto para outros agentes. No cenário em que se instalou uma ideologia igualitária, comprometendo a medicina com a impossível tarefa de prover o melhor cuidado possível a todos, onde se tenta preservar a escolha médico- paciente e ao mesmo tempo controlar os custos (Engelhardt, 2009), surgem conflitos que necessitam ser analisados. Buscou-se pois, refletir, à luz do juramento hipocrático, fundamento da práxis médica, os possíveis conflitos que poderiam surgir entre princípios como beneficência e justiça distributiva, e as possibilidades de interação entre as diferentes formas racionamento de recursos nas práticas alocativas.

Justificativa

Constatou-se que existe escassez de dados epidemiológicos sobre pacientes que apresentam doenças genéticas no Brasil, como também de discussão e de diretrizes políticas acerca da assistência farmacêutica para doenças genéticas, que são exemplos clássicos de doenças órfãs. Deve-se levar em conta, também, que o custo dos medicamentos para doenças genéticas costuma ser elevado e a demanda por vários medicamentos é balizada por ordens judiciais num número desconhecido de casos. Fato este último que pode estar sinalizando a necessidade do tratamento de muitos destes pacientes, não devidamente contemplados por políticas públicas.

Todos estes fatores tornaram fundamental a existência de uma reflexão, e até mesmo uma conduta antecipatória sobre a necessidade, de um lado, de

dar visibilidade aos fatos e atores que permeiam o acesso ou negativa a tratamentos inovadores tornando-os palpáveis para análise, e de outro lado, a análise dos mesmos, buscando interpretações e possível auxílio na implementação de políticas que favoreçam os atores envolvidos, de forma equânime, numa lógica de argumentação tecnocientífica e bioética.

Desta forma, a escolha das MPSI para ilustrar esta discussão foi baseada nos fatos abaixo relacionados:

- A) é uma doença genética rara;
- B) o seu tratamento inovador, que envolve terapia de reposição enzimática (TRE) com laronidase, é de alto custo e já foi aprovado por algumas agências internacionais e pela ANVISA;
- C) os médicos estão prescrevendo a laronidase para a MPSI, apesar de não ter ainda sido incluída no CEAF, nem haver diretriz sobre o uso da mesma;
- D) há pouca informação sobre quantos são e onde estão os pacientes com MPSI que pleiteiam o acesso a laronidase e como obtiveram o tratamento;
- E) dentre os possíveis acessos a laronidase por via judicial são desconhecidos os argumentos processuais e os conflitos associados.
- F) Surge a necessidade de se refletir acerca da estratégia adotada para o acesso a estes medicamentos e da moralidade argumentos utilizados pelos atores envolvidos nos processos de alocação de recursos, especialmente a dos médicos prescritores, num contexto de escassez, para doenças raras.

Por todas estas questões, esperamos poder contribuir para a discussão que auxiliem os processos deliberativos, em especial, os voltados para a elaboração de políticas de medicamentos para as doenças raras.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar os conflitos éticos decorrentes do acesso e alocação de recursos a medicamentos órfãos no Brasil, tomando como exemplo a laronidase para o tratamento da MPSI.

Objetivos Específicos

1. Obter dados epidemiológicos de pacientes com diagnóstico de MPSI incluídos e excluídos do acesso a laronidase no Brasil.
2. Caracterizar o acesso ao tratamento com laronidase no Brasil e discutir os conflitos associados ao financiamento público de medicamentos órfãos.
3. Caracterizar as ações judiciais envolvendo a TRE com laronidase no âmbito estadual (Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul) e federal e discutir os conflitos associados dentre os argumentos obtidos.
4. Caracterizar as justificativas contidas nos laudos médicos para a prescrição da laronidase obtidos dos processos judiciais, refletir acerca dos argumentos morais e discutir os conflitos éticos associados à prática médica alocativa em saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa é de cunho quantitativo e qualitativo, de caráter exploratório. De acordo com Serapioni (2005), não há contradição entre estes dois métodos e sim, uma complementaridade entre as duas abordagens.

Nos dois primeiros objetivos, o levantamento de dados demográficos e de vias de acesso a laronidase, foram atingidos por meio das estratégias abaixo relacionadas, as quais visaram a reunião dos dados obtidos por diferentes fontes e não realizamos contato direto com os pacientes, mediante preenchimento de instrumento específico estruturado (anexo 1 e 2):

1- Todos os serviços de genética clínica e médicos geneticistas do Brasil foram contatados a fim de que fossem identificados os pacientes com MPS sob a sua assistência. A lista dos serviços e profissionais de genética clínica foi obtida através da lista com a Sociedade Brasileira de Genética Clínica e da lista disponibilizada por Horovitz (2003). Os serviços e médicos contatados preencheram formulários individuais (anexo 1) sobre os pacientes portadores da doença em estudo.

2- Identificação das organizações não-governamentais brasileiras que agregam pacientes com MPS. Foi feito contato com tais organizações, e instrumento específico foi enviado para preenchimento e posterior devolução para análise.

3- Contato com os registros nacionais já existentes para MPS.

4- Levantamento dos casos diagnosticados pelo LREIM-HCPA e pela Rede MPS Brasil. O preenchimento do instrumento adequado foi realizado para todos os casos diagnosticados pelo LREIM-HCPA e pela Rede MPS Brasil, com as informações disponíveis na sua ficha de investigação. A Rede MPS Brasil constitui-se em projeto também já aprovado pelo GPPG/HCPA

(“Mucopolissacaridoses no Brasil: um Estudo Clínico, Epidemiológico, Bioquímico e Molecular com Impacto no Diagnóstico, Manejo e Prevenção”, projeto GPPG/HCPA 03-066).

5- Obtenção de dados, no mesmo período, junto ao DAF-SCTIE/MS a partir do preenchimento do instrumento 2 (Anexo 2). Nesse formulário, foram levantados, estado por estado, e com a colaboração das respectivas Secretarias Estaduais de Saúde, o número de pacientes com MPSI que estavam recebendo laronidase por meio de ação judicial, tendo como réu a União ou os governos estaduais.

Os dados obtidos através das diversas fontes acima mencionadas foram comparados e cruzados para evitar duplicidade. As informações coletadas foram feitas de maneira anônima em relação à identificação do paciente (foi fornecido um código ao mesmo) por meio do instrumento específico. Variáveis como sexo e data de nascimento permitiram que um mesmo paciente não fosse cadastrado mais de uma vez no banco de dados do estudo.

O terceiro e o quarto objetivos específicos foram alcançados mediante obtenção e análise de processos obtidos dos fóruns do Estado do Rio de Janeiro e do Estado do Rio Grande do Sul e junto ao DAF-SCTIE/MS por meio do preenchimento de protocolos específicos (anexo 3). A escolha para análise processual destes Estados da Federação se deu pelos seguintes motivos:

1- O Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre se constitui em centro de referência para o diagnóstico e tratamento das MPS e pólo de pesquisa na área, tendo-se iniciados os processos judiciais de acesso a laronidase no Estado do Rio Grande do Sul, local de moradia da maioria dos pacientes, egressos ou não de estudos clínicos.

2- Co-existência do projeto GPPG/HCPA06-547 contemplado em dezembro de 2007 com recursos do Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT número 033/2007 de seleção pública de propostas de apoio a estudos de avaliação de tecnologias em saúde, devidamente aprovado pelas instâncias éticas competentes. Este projeto está sob a coordenação geral da Dra. Ida Vanessa Doederlein Schwartz e apresenta, dentre seus colaboradores, a Dra. Marlene Braz e a doutoranda Raquel Tavares Boy da Silva. Parte dos objetivos específicos do projeto supracitado foram alcançados através do desenvolvimento desse projeto de doutorado, no qual foram utilizados, dentre outras ferramentas, dois dos instrumentos de coleta de dados previamente desenvolvidos pela equipe multidisciplinar (anexos 1, 2 e 3).

Desta maneira, foram realizados:

-levantamento dos pedidos judiciais de TRE para as MPS (anexo 4), considerando-se: número de processos, medicação solicitada, resultado do processo (concessão ou não da medicação) e análise das argumentações que embasaram a decisão judicial nos respectivos Estados e União, mediante preenchimento do instrumento desenvolvido por advogados, médicos e economistas que consta no anexo 3.

Análise qualitativa

Para a análise qualitativa do material seguimos o método hermenêutico-dialético proposto por Minayo (1993), sendo caracterizados dois níveis de análise. No primeiro nível, tem-se o campo das determinações fundamentais, que corresponde à construção do marco teórico para a análise, sendo esta realizada no decorrer da elaboração dos artigos. No segundo nível, o campo

empírico da investigação, ou seja, aquele constituído pelos argumentos que favorecem ou não o financiamento público da laronidase na esfera judicial, sendo delineados três eixos temáticos – argumentos médicos, argumentos legais constitucionais e argumentos econômicos.

A fase exploratória desta investigação iniciou-se com a elaboração do projeto de pesquisa e cooperação no Projeto do Edital DECIT 033/2007, sendo facilitada pela minha inserção profissional como médica geneticista num hospital público e prescritora de medicamentos órfãos.

O levantamento bibliográfico iniciado nessa fase, continuou posteriormente com o desenvolvimento da pesquisa. Nesse levantamento bibliográfico, foram utilizados os métodos de "busca das origens bibliográficas" - que a partir da utilização da bibliografia de obras, artigos ou estudos mais recentes permitiu chegar a outras fontes. No levantamento de artigos foram utilizadas as palavras-chave: ética, bioética, alocação de recursos, justiça sanitária, justiça distributiva, utilitarismo, assistência farmacêutica, ética médica, beneficência, não maleficência, mucopolissacaridose I, medicamentos órfãos, países em desenvolvimento.

A pesquisa bibliográfica ficou concentrada na década de 90 e publicações dos últimos anos, tendo em vista o fenômeno da judicialização da saúde e do desenvolvimento da TRE para as doenças lisossômicas ocorrerem a partir desta década.

Na fase de trabalho de campo, foi utilizado formulário estruturado (anexo 3), com eixos temáticos previamente delineados; mas também levou-se em consideração a possibilidade de se discorrer sobre o tema sem levar em conta “condições totalmente pré-fixadas pelo pesquisador” (Minayo, 1993:108).

Os sujeitos da pesquisa foram os atores envolvidos na demanda judicial a laronidase, tendo por base de investigação os processos judiciais, os argumentos que permearam o acesso ou a negativa ao fornecimento público da laronidase e, em especial, para o cumprimento do quarto objetivo específico, os respectivos argumentos médicos que justificaram a prescrição da laronidase.

Após análise e revisão dos processos obtidos e preenchimento do formulário padronizado, foram compilados e analisados dados referentes a 16 processos judiciais, provenientes de 17 demandantes, dois destes ajuizados como uma única ação civil pública. Relatórios médicos foram encontrados em 13 dos 16 processos analisados: 07 relatórios provenientes do RS, 02 do PR, 01 do RJ, 01 de GO e 02 da BA.

A análise obedeceu a três momentos, de acordo com Minayo (1993). No primeiro, uma ordenação e a classificação inicial dos dados com a estruturação dos mapas dos dados coletados (Anexo 5).

Foram obtidos, então, na vertical, os grupos de atores, organizados na forma de “corpus de comunicações”, ao passo que, na horizontal, os eixos temáticos previamente delineados, de acordo com os objetivos da pesquisa, em que as falas contidas em cada um dos *corpi* foram recortadas e organizadas (Minayo, 1993:235-236).

A análise dos processos judiciais foi feita de acordo com a discussão e a argumentação utilizada pelos sujeitos da pesquisa a favor ou contrários ao uso da laronidase, a partir de 03 aspectos assim categorizados– aspectos médicos e de pesquisa, aspectos econômicos e aspectos legais e constitucionais. No grupo dos autores, ou seja, os que pleiteiam o acesso ao

medicamento, foram analisados argumentos processuais dos advogados do demandante e as justificativas médicas. No grupo dos réus, argumentos de contestação utilizados pela procuradoria do Estado ou União e no grupo dos juízes argumentos que deliberaram a sentença favorável ou desfavorável ao acesso.

A revisão dos processos judiciais foi feita com apoio de profissional da área do direito. No caso de discordância em relação às questões que envolveram aspectos médicos/pesquisa, prevaleceu o entendimento do profissional da saúde; no caso de discordância em relação a questões que envolvem aspectos jurídico-econômicos, prevaleceu o entendimento da maioria dos profissionais do direito/economia.

Posteriormente, após a análise descritiva do material empírico, conforme acima descrito, realizou-se a leitura detalhada dos mapas, sendo então definidos os temas mais relevantes e as categorias empíricas centrais.

No terceiro e último momento, a conclusão do processo de análise se deu com a etapa interpretativa. Buscou-se assim aprofundar a análise, estabelecendo-se um confronto entre as argumentações dos atores e as reflexões teóricas em torno das categorias definidas, efetuando-se a análise de argumentos morais utilizados por estes sujeitos para justificar suas decisões relativas ao acesso ou negativa deste à laronidase no âmbito da arena judicial.

Para esta análise utilizamos ferramentas e princípios da Bioética, visto que os argumentos morais contidos nos processos judiciais configuram o material de estudo, em especial os argumentos obtidos dos relatórios dos médicos prescritores. Desta forma, se impôs uma elaboração teórica

buscando-se solução ou uma discussão dos conflitos entre os princípios aplicados. Dentro desta última perspectiva, o papel da bioética “*pode resumir-se a tentar esclarecer os termos do debate graças à sua competência analítica, sem com isso resolver praticamente o conflito*” (Schramm, 2000:43).

Para este propósito nos detivemos na corrente Utilitarista, na Teoria dos quatro princípios de Beauchamp, Childress (1979), na ética deontológica, nos teóricos que trabalham com a questão da justiça sanitária e alocação de recursos como Rawls (1996); Daniels (1996); Callahan (1990); Sen (2000), pois observamos não haver um princípio único que seja capaz de resolver todas estas questões, havendo vários princípios que merecem ser aceitos, cada um dos quais devendo ser especificado e ponderado em contextos particulares (Minayo,1993).

CAPÍTULO III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizamos nesta tese a apresentação dos resultados e discussão em formato de três artigos. Quais sejam:

ARTIGO 1- Conflitos éticos associados ao acesso a drogas órfãs no Brasil, o caso da Mucopolissacaridose tipo I

ARTIGO 2- Judicialização da assistência farmacêutica a doenças raras: o exemplo da mucopolissacaridose tipo I

ARTIGO 3 - Argumentos técnicos e morais utilizados pelos médicos para justificar a prescrição de medicamentos órfãos nos processos judiciais no Brasil - o exemplo da laronidase para o tratamento da Mucopolissacaridose tipo I

No artigo 1, a ser apresentado a seguir, cuja cópia foi obtida a partir do acesso *on line*, foi publicado no Journal of Medical Ethics, primeiramente sob a forma eletrônica em 25 de janeiro de 2011 e subsequentemente sob a forma impressa na edição de abril de 2011, volume 37 (4), páginas numeradas de 233 a 239.

Este artigo atende aos objetivos 1 e 2 deste projeto e introduz a discussão dos conflitos éticos associados ao acesso ao medicamento pleiteado.

Dado aos erros de publicação na página 237, linha 6, coluna esquerda – da palavra “unavailability of research” 2) e na página 237, 5ª linha da seção de Conflitos éticos – da palavra *maleficence*. Foi emitido por e-mail pedido de correção à editora em 21 de março de 2011, sendo solicitado a substituição por “scarcity of research” e “non-maleficence”, respectivamente . Estamos no aguardo desta correção.

ARTIGO 1- Conflitos éticos associados ao acesso a drogas órfãs no Brasil, o caso da Mucopolissacaridose tipo I

Downloaded from jme.bmj.com on February 17, 2011 - Published by group.bmj.com
JME Online First, published on January 25, 2011 as 10.1136/jme.2010.037150

Law, ethics and medicine

Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I

Raquel Boy,¹ Ida V D Schwartz,^{2,3} Bárbara C Krug,⁴ Luiz C Santana-da-Silva,⁵ Carlos E Steiner,⁶ Angelina X Acosta,⁷ Erlane M Ribeiro,⁸ Marcial F Galera,⁹ Paulo G C Leivas,¹⁰ Marlene Braz¹¹

¹Department of Paediatrics, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil
²Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
³Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
⁴Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
⁵Inborn Errors of Metabolism Laboratory, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, Pará, Brazil
⁶Department of Medical Genetics, School of Medical Sciences, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil
⁷Department of Paediatrics, School of Medicine, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, Bahia, Brazil
⁸Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brazil
⁹Medical Genetics and Molecular Biology Unit and Faculdade de Medicina, Universidade de Cuiabá (UNIC), Mato Grosso, Brazil
¹⁰Centro Universitário Ritter dos Reis (Uniritter), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil
¹¹Department of Education, Instituto Fernandes Figueira, Department of Social Sciences, ENSP/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence to Professor Ida Vanessa Schwartz, Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-008, Porto Alegre, RS, Brazil; ischwartz@hcpa.ufrgs.br

Received 6 April 2010
Revised 14 September 2010
Accepted 4 October 2010

ABSTRACT

Background/Aims Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a rare lysosomal storage disorder treated with bone marrow transplantation or enzyme replacement therapy with laronidase, a high-cost orphan drug. Laronidase was approved by the US Food and Drug Administration and the European Medicines Agency in 2003 and by the Brazilian National Health Surveillance Agency in 2005. Many Brazilian MPS I patients have been receiving laronidase despite the absence of a governmental policy regulating access to the drug. Epidemiological and treatment data concerning MPS I are scarce. This study aims to present a demographic profile of Brazilian patients with MPS I, describe the routes of access to laronidase in Brazil, and discuss associated ethical issues relating to public funding of orphan drugs.

Methods In this cross-sectional observational study, data were collected nationwide between January and September 2008 from physicians, public institutions and non-governmental organisations involved with diagnosis and treatment of MPS I, using two data collection instruments specifically designed for this purpose.

Results The minimum prevalence of MPS I in Brazil was estimated at 1/2 700 000. Most patients (69.8%) were younger than 15 years; 60 (88.2%) received laronidase. The most common route of access to the drug was through lawsuits (86.6%).

Conclusions In Brazil, MPS I is predominantly a paediatric illness. Even though the cost of laronidase treatment is not officially covered by the Brazilian government, most MPS I patients receive the drug, usually through litigation. This gives rise to major ethical conflicts concerning drug access in a low-resource context. The Brazilian health policy framework lacks evidence-based clinical protocols for the distribution of orphan drugs.

Mucopolysaccharidosis I (MPS I) is a rare, multi-system lysosomal storage disease caused by deficiency of the enzyme α -L-iduronidase. The main organ systems affected are the bones, joints, upper and lower airways, heart, cornea and central nervous system, and the severity of clinical manifestations is highly variable.¹ MPS I is classically associated with three distinct phenotypes: a severe form (Hurler syndrome), a moderately severe subtype (Hurler–Scheie syndrome) and an attenuated or mild form (Scheie syndrome). Patients with the severe subtype are usually diagnosed with MPS I before the age of 2 years, and experience rapid progression of symptoms, with substantial limitations in quality of life and mental retardation. Death usually occurs before the age of 10 years. In

the moderate form, systemic involvement usually becomes evident at a later age, between 3 and 8 years, and intelligence is normal in most patients. Survival into adulthood is not unusual. In the mildest form of MPS I, symptoms are predominantly bone-related and usually appear between the ages of 5 and 15 years. Life expectancy may be close to normal, and may be shortened by cardiac involvement. MPS I is a classic example of orphan disease (it is a chronic, degenerative, debilitating, inherited condition associated with low life expectancy), even though the prevalence of MPS I is known only at birth—approximately 1/100 000 newborns (according to European criteria, designation as an orphan disease requires a maximum prevalence of 5/10 000).^{2–5}

There is no cure for MPS I. Current treatment options fall into one of two categories: supportive/palliative or specific (enzyme replacement therapy (ERT) and bone marrow transplantation (BMT)). ERT consists of periodic intravenous administration of laronidase, the recombinant form of α -L-iduronidase. Key limitations of ERT include the need for repeated administration and the inability of laronidase to reach certain target organs, such as the central nervous system and bone. BMT, in turn, carries high morbidity and mortality rates (far higher than those of ERT) but has beneficial effects on the central nervous system if carried out at an early age. Currently, BMT is indicated in the most severe cases of MPS I, as long as patients are no older than 24 months.⁴ There are no published prospective clinical trials of BMT for MPS I, and no studies have yet compared the efficacy or effectiveness of BMT versus ERT in this condition.

Laronidase is a typical orphan drug: it is a high-cost medicinal product (the average yearly treatment cost for a patient weighing 20 kg is in the region of US\$350 000) used in the treatment of a rare disease.⁵ In April 2003, laronidase was approved in the USA by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of patients with the severe (Hurler) and moderate (Hurler–Scheie) forms of MPS I and of patients with the mild form (Scheie) who have moderate to severe symptoms.⁶ In June of the same year, the drug was approved by the European Medicines Agency (EMA) to treat non-neurological symptoms of MPS I.⁷ Approval was based on the findings of Wraith *et al.*,⁸ the only double-blind, placebo-controlled, phase III trial of laronidase published thus far. The study included 45 patients with MPS I randomly assigned to receive weekly

Law, ethics and medicine

laronidase or placebo for 26 weeks. Patients in the treatment group showed significant improvement in forced vital capacity and the apnoea-hypopnoea index and a significant reduction in hepatomegaly and urinary glycosaminoglycan excretion, but no significant differences in the 6-min walk test, joint mobility, or quality of life. No severe adverse events were reported in the treatment arm.

There is a dearth of epidemiological studies of MPS I in the Brazilian population. Data from the MPS Brazil Network (*Rede MPS Brasil*) show 87 Brazilian patients with MPS I registered between April 2004 and October 2007, but provide no information on patient survival.⁹ Laronidase was granted marketing authorisation by the Brazilian National Health Surveillance Agency (ANVISA) in August 2005, but it is not covered as part of the Brazilian Health Department's specialised pharmaceutical assistance programme, and no clinical protocol and therapeutic guideline (PCDT in the Portuguese acronym) for its use has been issued.¹⁰ BMT is also a high-cost procedure and, when used as a treatment for MPS I, is not covered by any government programmes; nevertheless, as most MPS I patients in Brazil receive a late diagnosis, the treatment of choice is almost invariably ERT.

Even though official public coverage of laronidase is unavailable in Brazil, a country with a universal-access public health-care system, an unknown number of MPS I patients are being treated with the drug through undetermined routes of access. Before this study, the authors suspected that, in several cases, access to the drug was probably secured by court orders resulting from litigation. We therefore identified a pressing need to collect reliable data on this matter, both to gain a better understanding of the situation and to provide inputs for a discussion of the ethical conflicts generated by current mechanisms of access to orphan drugs in Brazil—the main objective of this article.

METHODS

This was a cross-sectional, observational study approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee.

Data were obtained from various sources, such as clinical genetics services, geneticists in private practice across the country, Brazilian non-governmental organisations representing MPS patients and state health departments.

A standardised form (instrument 1; one form for each individual patient, see appendix 1) was designed for data collection and used to record the following information for each patient: date of birth, gender, state where clinical follow-up was provided, use of laronidase, and route of access to this drug (expressed as the source of funding for the drug). The following routes of access to laronidase were recorded:¹¹ (1) phase I–IV trials and trial follow-ups funded by the pharmaceutical industry; (2) expanded access programmes spontaneously funded by the pharmaceutical industry to patients not included in phase I–IV trials; (3) court-mandated funding provided by the state or federal government; (4) funding provided by the state or federal government without a court order; and (5) other types of access. Forms were sent by the research team and returned by post, email or personal delivery between January and December 2008. The listing of clinical genetics services and medical geneticists was obtained from the Brazilian Society for Medical Genetics and from the list provided in Horovitz.¹² Two non-governmental MPS I patient organisations, in the cities of Rio de Janeiro and São Paulo, were contacted, as was the Rio de Janeiro office of the manufacturer of laronidase.

A second form (instrument 2, see appendix 1) was developed to obtain data from the Department of Pharmaceutical Assistance at the Brazilian Ministry of Health Bureau of Science,

Technology and Strategic Supplies (DAF–SCTIE/MS). This form was used to gather state-specific information, with support from each state health department, on the number of MPS I patients receiving laronidase as the result of lawsuits filed against the federal or state government, and also to collect data on the same demographic variables included in instrument 1. Instrument 1 was sent directly to clinical genetics services, geneticists in private practice across the country and Brazilian non-governmental organisations representing MPS patients. Instrument 2 was sent first to DAF–SCTIE/MS, which filled out one form to serve as a model, and then forwarded this model plus other copies of instrument 2 to the state health departments (n=number of Brazilian states+federal district=27). Instrument 2 could include information on more than one patient in one single form.

Cases of MPS I both registered with and diagnosed by the MPS Brazil Network until July 2008 were also reviewed. The MPS Brazil Network is a research project funded by the CNPq, the Brazilian federal research support agency, approved by the National Research Ethics Committee (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP), and hosted by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Medical Genetics Service since 2004. The network seeks to provide diagnostic assistance, clinical support and scientific development in the field of MPS throughout Brazil. It keeps its own database and provides diagnostic testing for MPS at no cost for the patient.⁹ Registered cases were defined as all those listed in the MPS Brazil Network database, regardless of whether diagnosis was actually performed by the network; this is justified by the possibility, for instance, that a patient may have been diagnosed by a non-network laboratory (or diagnosed before 2004) but requested inclusion in the network database. Due to the small time frame analysed and considering a mean age at MPS I diagnosis in Brazil of approximately 75 months (6.5 years),¹³ as well as a median life expectancy of 11.6 years for MPS I patients,¹⁴ we presume that most patients diagnosed by the network (ie, since 2004) were alive as of September 2008.

A Microsoft Access database was constructed and data were analysed using SPSS 15.0 for Windows. The frequency of the following variables was determined: gender, age, state where clinical follow-up was provided, specific treatment and funding for current treatment.

The data obtained from the various sources mentioned above were compared and cross-checked to prevent double entry. Both instruments were designed to maintain strict patient confidentiality throughout the data collection process by identifying participants by initials alone. Variables such as gender and date of birth were used to prevent the same patient from being entered twice in the database.

RESULTS

We received 67 forms, 44 (instrument 1) from 13 attending physicians and 23 (instrument 2) from DAF–SCTIE/MS.

Five Brazilian states failed to respond to instrument 2 (sent to state departments of health). Six states reported no cases of court-mandated laronidase access.

Demographic data

After analysis and review of the data obtained and exclusion of duplicate records, we identified 68 patients with MPS I (male 34 of 66, 51.5%) alive in the study period in 15 Brazilian states and the federal district. Considering a current Brazilian population of approximately 184 million,¹⁵ the estimated minimum prevalence of MPS I in Brazil would be in the order of 1/2 700 000.

Brazil is divided into five geopolitical regions: north, northeast, midwest, southeast and south. The southeast (SE) had the highest number of patients ($n=28$), followed by the south (S), northeast (NE), midwest (MW) and north (N) as shown in figure 1.

Information concerning age was obtained for 92.6% ($n=63/68$) of cases, and most patients were younger than 15 years of age (table 1).

Routes of access to laronidase

Of the patients identified, 86.2% ($n=60/68$) were being treated with laronidase. In 86.6% of cases ($n=52/60$), access to the drug was secured through litigation against the state or federal government (table 2). Of the eight patients without treatment, three had obtained the right to receive laronidase through lawsuits; however, treatment was not being provided due to a lack of adequate facilities for infusion. Taking these cases into consideration, the rate of court-mandated access to laronidase was 87.3% ($55/63$).

DISCUSSION

Several scientific, political, ethical and economic aspects of orphan drug access have been discussed in developed countries, which have generally taken a favourable though cautious stance towards public funding of laronidase.^{8 16 17} Difficulties in assessing the clinical efficacy (due to the small number of patients and the impossibility of conducting adequately designed clinical trials) and cost-effectiveness of these drugs have been reported, particularly when no other treatments are available.^{8 16-18} Ethical conflicts are chiefly associated with the public funding of high-cost drugs in the light of cost-effectiveness concerns and with the need to provide care for minority groups affected by rare and severe diseases.

The sample included in the present study represents approximately 90% ($68/73$) of MPS I diagnosed by the MPS Brazil Network between April 2004 and July 2008, and even exceeded the number of Brazilian MPS I patients included in the MPS I Registry as of 2007 ($n=29$).¹⁹ The MPSI Registry is a multicentre, multinational, observational study of a broad sample of living and deceased MPS I patients that seeks to track the natural history and outcomes of these patients in order to expand knowledge of the disease and facilitate evidence-based decision-making on best

Table 1 Distribution of Brazilian patients with MPS I according to age ($n=63/68$)

Age (years)	No of patients	%
0-5	15	23.8
5-10	15	23.8
10-15	14	22.2
15-20	6	9.5
20-30	7	11.1
30-40	5	9.9
>40	1	1.6
Total	63	100.0

MPS I, mucopolysaccharidosis type I.

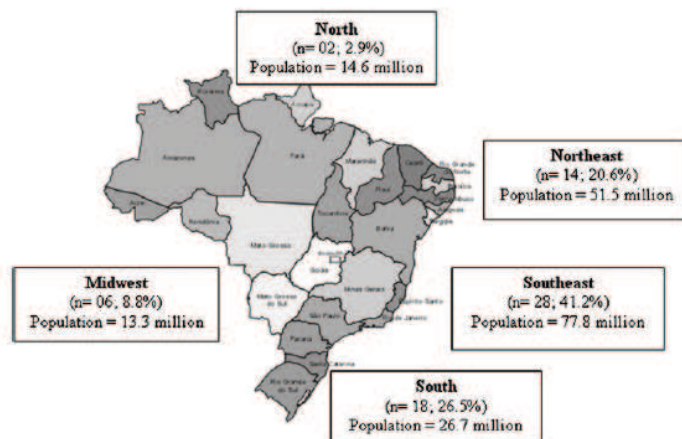
practices for monitoring and treatment of people affected by MPS I.¹⁹ Based on this information, our study sample is perfectly satisfactory in terms of representativeness, although it most certainly did not correspond to 100% of the living Brazilian MPS I population at the time of the study. The prevalence we obtained would thus correspond to the minimum prevalence of MPS I patients in Brazil. Remarkably, only 13 attending physicians replied to questionnaire 1; in the authors' opinion, this is not indicative of a low response rate, but rather shows the highly centralised nature of MPS I treatment in Brazil.

Although the epidemiological data available from the international literature concerning MPS I refer to the incidence of this disorder,² a comparison with data from the present study suggests that MPS I is either underdiagnosed in Brazil or is less prevalent than in other countries. Underdiagnosis appears more likely. The northeast and north, for instance, appear to be underrepresented in the study sample. Furthermore, as noted above, the mean age of Brazilian MPS I patients at diagnosis is higher than elsewhere. The higher prevalence in the southeast and south regions could be explained by the fact that these are the most populated regions in the country, as well as those with the highest number of specialised medical genetics services and centres,¹⁰ and therefore allow easier access to diagnosis.

The higher prevalence in patients up to 15 years of age (68.7%) suggests that the Brazilian population with MPS I is essentially paediatric and predominantly composed of patients with the severe and moderate forms of the disease, characterised by degenerative manifestations and low life expectancy.^{13 14}

Figure 1 Distribution of Brazilian mucopolysaccharidosis type I (MPS I) patients according to region and state where clinical follow-up was provided ($n=68$). Population data for each region were obtained from IBGE, 2007.

Northeast: states of Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe and Bahia. Southeast: Espírito Santo, Rio de Janeiro, Minas Gerais and São Paulo. South: Paraná, Santa Catarina and Rio Grande do Sul. Midwest: Mato Grosso do Sul, Goiás, Distrito Federal, Tocantins and Mato Grosso. North: Pará, Amapá, Amazonas, Roraima, Acre and Rondônia.



Law, ethics and medicine

Table 2 Routes of access to laronidase according to state where clinical follow-up was provided*

State	Patients treated with laronidase (n)	Judicial access (n)	Expanded access (n)	Funded by state government (without lawsuit) (n)	Funded by healthcare plan (n)	Clinical trial (n)
Rio Grande do Sul	04	01	02	—	—	01
Santa Catarina	05	04	01	—	—	—
Paraná	05	05	—	—	—	—
Rio de Janeiro	02	01	01	—	—	—
São Paulo	12	11	01	—	—	—
Espírito Santo	01	—	—	01	—	—
Minas Gerais	09	09	—	—	—	—
Ceará	04	04	—	—	—	—
Bahia	03	03	—	—	—	—
Pernambuco	02	02	—	—	—	—
Sergipe	01	01	—	—	—	—
Rio Grande do Norte	01	01	—	—	—	—
Maranhão	03	03	—	—	—	—
Pará	02	01	—	—	01	—
Distrito Federal	04	04	—	—	—	—
Goiás	02	02	—	—	—	—
Total	60	52	05	01	01	01

*There were no reports of patients receiving laronidase in the states not listed.

These data show that diagnosed patients are at a developmental disadvantage, as they are affected by a severe chronic illness that deprives them of the prospect of a normal life expectancy. The authors also believe that milder presentations of MPS I are underdiagnosed in the country.

The vast majority of patients secure access to laronidase through the courts, not through state-funded pharmaceutical care programmes.

The judicialisation of health care in Brazil

The key argument of lawsuits seeking to ensure access to orphan drugs in Brazil is based on the following principle enshrined in the Brazilian constitution:²⁰ 'Health is a right of all people and a duty of the State, shall be guaranteed by means of social and economic policies aimed at reducing the risk of illness and providing universal and equal access to actions and services for its promotion, protection and recovery.' This fundamental principle places on the state the obligation to ensure that health care is provided in a universal, comprehensive and equitable manner by the Brazilian Unified Health System (SUS). When the government fails to provide access to any healthcare service, such as hospital admissions or diagnostic or therapeutic interventions, Brazilian citizens have increasingly sought to ensure this access through the courts. This is a growing phenomenon in the national context, especially when high-cost treatments or treatments not covered by official Ministry of Health pharmaceutical care programmes are involved.

Even when the possibility of pharmaceutical industry influence is factored into the equation, the frequency of court-mandated access to laronidase shows that the government is neglecting an unmet healthcare need of this particular patient population. Judicial interference in pharmaceutical care in this setting would therefore play a role in encouraging the implementation of public policies to ensure compliance with constitutionally mandated rules and citizens' rights, including those of segments of the population that have little bargaining power in traditional political spheres, thus preventing a 'tyranny of the majority'.²¹

However, the use of litigation to ensure the provision of constitutional benefits in an attempt to extend pharmaceutical care to all those who require it may have several negative consequences, such as budgetary imbalances, an increase in the irrational use of public financial resources, compromising equity;

and distortions in the national drug policy,²² even if it is poorly equipped to meet current technological advances. This is because court orders force purchase of the drug before procedures such as government authorisation for procurement and distribution of the drug are begun, and before clinical protocols and therapeutic guidelines have been developed and specialised centres of excellence have been defined to handle administration and follow-up.

The three cases in which laronidase was judicially obtained but not used due to the lack of an appropriate facility for administration (laronidase is given exclusively by the intravenous route, and is best administered in a hospital setting) reflect a distortion in the process of granting access to the drug, and reveal a need for creating new facilities to reduce inequalities in access to specialised treatment centres. This situation jeopardises the principle of comprehensive coverage (providing access to all required treatments at all complexity levels) as defined by SUS, which advocates the use of all necessary means to provide care at the appropriate level of complexity.²⁵

There is a need to guarantee the right to health care, as expressed in article 196 of the Brazilian constitution. However, Brazil does not have a well-defined public policy for the use and funding of orphan drugs. A resolution has recently been issued that makes a distinction between 'neglected diseases' and 'rare or orphan diseases', defined as 'those affecting a small number of people as compared to the overall population'.²⁴ The WHO defines neglected diseases as those associated with poverty, poor living conditions and health inequalities. Although neglected diseases account for nearly half of the total burden of disease in developing nations, research and development funding has traditionally not prioritised this area. There is no commercial interest to develop drugs for the treatment of neglected diseases, as they provide no potential of profitability; pharmaceutical manufacturers are more concerned with patenting high-cost drugs, such as those used in the treatment of orphan diseases.¹⁶

Even though some orphan drugs are already marketed in the European Union, in the USA, Australia and some Asian countries,⁵ only a few such medications have been included in the Brazilian Ministry of Health list of drugs for the treatment of rare disorders. One example is imiglucerase, a recombinant enzyme used in the treatment of Gaucher disease. Gaucher disease is a rare lysosomal storage disorder associated with organomegaly, bone changes and, in some forms, neurological

involvement. Efficacy and cost-effectiveness data are available for imiglucerase as a treatment for non-neuropathic type Gaucher disease, and clinical protocols for its use have been outlined.^{25 26} In turn, the non-inclusion of laronidase in the specialised drugs list may have several explanations, namely: (1) the unavailability of research; (2) the scarcity of evidence of effectiveness;^{27 28} and the fact that (3) benefit has been observed only for specific groups of MPS I patients.^{8 28 29}

Concerns with public funding for orphan drugs are by no means recent. Even in developed countries, public funding of laronidase treatment and therapy with other orphan drugs has been the subject of discussion; the European Union, for instance, has no single, unified orphan drug policy for its member states, which show extensive variability in types and routes of access to available orphan medications. Countries such as the UK, Australia and New Zealand, in addition to using different criteria for the public funding of drugs, also include estimates of clinical effectiveness and cost-effectiveness.^{30 31}

Considering that orphan drugs have not shown cost-effectiveness when analysed with criteria and methods currently used to assess the incorporation of health technologies, but have nonetheless been approved for use in many countries, economic criteria have clearly not proved sufficient for decision-making. Each country must thus face the challenge of developing its own policy for funding these drugs.^{3 31}

Ethical conflicts

The principlism model of bioethics upheld by Beauchamp and Childress³² views biomedical ethics as the application of general ethical principles to the issues of medical care and practice. Of the four principles on which the model is based—autonomy, beneficence, maleficence and justice—the latter is most relevant to the subject of this article. Health-related inequalities are wide-ranging in Brazil, and are by no means restricted to orphan diseases. The universal healthcare system is not only deficient in the extent to which it meets the normal demands of the population, but is also plagued with severe issues regarding the management of available resources. To make matters worse, the SUS is staunchly defended as a near-sacred accomplishment; campaigns are underway to have it granted intangible cultural heritage status. This means that, due to ideological constraints, discussion of the main source of conflict in the case of orphan drugs (targeting vs universalism) is simply impossible. Equitable principles, such as those underpinning the SUS framework, require that resources be equally distributed to all. However, analysis of the needs of specific populations—in this particular case, patients with severe rare diseases—shows that, paradoxically, these equality policies do not translate to actual practice. The system is at once egalitarian and exclusive, as it fails to include all patients who require its support. Despite this finding, there is no discussion of the need for targeting groups that should be ensured access to the state health system in Brazil.

Assuming that all human beings are equal in the eyes of the law, the only fair distribution of health care is an equal one, but a closer look at the subject of this article shows that this purported equality has not come to fruition. To obtain access, patients must go through the courts, which, in Brazil at least, rule in favour of the plaintiff in nearly 100% of cases. The arguments mentioned by judges in their rulings are predominantly based on the aforementioned constitutional principle (right to health) and on the right to life.

In his *Theory of justice*, Rawls³³ sets forth the idea of the 'veil of ignorance': only by not knowing one's own place and prospects in society (and those of others) can one comply with the principles

of justice, which he reduces to two: the principle of equal liberty and the difference principle, which ensures that, if inequality occurs, it will be of the greatest benefit to those worse off. The theory of justice as equity conveys the notion that the principles of justice are agreed upon in an original equitable position.

Daniels³⁴ carries Rawls' considerations into the field of health care, based on the principle of 'equitative equality of opportunity' as the only way of meeting the need for fair medical care. Discussing Daniels' principle, Beauchamp and Childress³² note that the elimination of barriers that prevent equal opportunity access is an obligation of society, including programmes aimed at correcting or compensating for various types of disadvantages. Daniels views disease and disability as unwarranted restrictions that deprive individuals of the opportunity of having basic needs met. From this standpoint, the only way of ensuring justice would be to allocate health resources in a way that provides for equitative equality of opportunities.

We must also note the situation described by Sen,³⁵ in which individuals are denied a basic 'freedom of development' (access to health care) due to their social and/or economic status. From this standpoint, we ask ourselves whether it would not be morally acceptable for the state to provide access to orphan drugs, in an attempt to eliminate the restrictions that limit the choices of these individuals and their opportunities for acting on their own behalf and building their own future according to their hopes and wishes. Our finding that MPS I is a predominantly paediatric condition could constitute an even more compelling moral argument in favour of this approach, in light of the early age at which patients with this disease are deprived of their capabilities.

Both the concept of equity as expressed by Rawls and Daniels and the notion of capabilities set forth by Sen implies that the social distribution of resources must be arranged in such a way as to decrease or eliminate unfair resource allocation, thus giving people with disease and disability the opportunity of developing as far as those not affected by these restrictions. The concept of equitative opportunity may be summarised as follows: no social benefits should be granted on the basis of unwarranted or undeserved favourable circumstances, and no benefits should be denied on the basis of unwarranted or undeserved unfavourable circumstances. As noted by Beauchamp and Childress,³² discrimination based on social and biological attributes acquired involuntarily at birth is unacceptable.

People with disabilities are the target of myriad biases, prejudice and discrimination. Some believe they should not be born at all, and maintain that it would not be wrong to leave them to die, as they would not live long anyway and are unable to bring happiness to themselves, their families, society, or the state.³⁶ Employing limited resources to meet the needs of a minority would be tantamount to stealing resources meant to meet the needs of the majority. This is the main utilitarian argument against public funding of orphan drugs: it would be unethical to invest substantial resources towards the treatment of rare conditions, which does not bring maximal benefit to society, when equally serious issues (such as neglected tropical diseases) affect a much larger segment of the population, especially in developing countries.¹⁶

On the other hand, under the principle of beneficence,³² society would be morally obligated to provide these medications to individuals who have had the misfortune of being born with a severe disorder, however few these individuals may be. To do otherwise would constitute abandonment of individuals who require highly specialised medical services, even when scarce resources are a concern.¹⁶ Denying funding of orphan drugs has therefore become politically problematical.³¹

Law, ethics and medicine

The rule of equitable opportunities, as applied to health care, mandates the rejection of policies that deprive people with rare diseases of available therapies simply because these are costly. Decisions on which drugs to cover will ultimately depend on the political and social acceptability of denying (or providing) access,⁸¹ taking into account economic and moral aspects alike. The need for technical criteria to determine the actual benefits of orphan drug use is also a challenge that must be faced, as are cost-effectiveness issues.⁸⁰ The best approach may be one based on deliberative democracy, in which society at large (and groups affected by the issue in particular) are heard openly and in an environment conducive to negotiation, leading to well-founded, rational decisions on orphan drug access, rather than the current scenario of court-mandated funding. A representative survey of public opinions on orphan drug funding, including priority space for minorities, should be the subject of future studies.

CONCLUSION

The data presented above show that, despite the small number of MPS I patients diagnosed and treated in Brazil, the country is in dire need of public policies to help plan for (and meet) the growing demand for novel pharmaceutical treatments of other genetic conditions.

By stressing the rule of equitable opportunities, we sought to point out the possibility that healthcare policies and practices that have 'meets the needs of the majority' as the sole criterion for allocating medical services can produce discriminatory impacts. As noted by Beauchamp and Childress,⁸² public policies should usually include moral considerations; ethical analysis must therefore be a key part of policymaking, not a means of assessing existing policies.

We therefore conclude that benefits cannot be denied on the basis of unwarranted, unfavourable conditions—such as being affected by a genetic disorder. Equal access and equal opportunity are accepted as ethical values by most thinkers—and it is this ethical principle that is being fulfilled by proposals aimed at saving lives or preventing damage. It is therefore necessary to change both the standpoint according to which the issue is addressed and the operational framework of services that do not currently prioritise this segment of the population. The fact that other variables must be taken into account stresses the need for an ethical outlook in the development of a healthcare programme targeting patients with genetic disorders in general, not only MPS I, as the concept of ethics is defined by a concern with others.

We hope the case of MPS I in Brazil can be an example to broaden the discussion of orphan drug access and similar issues, helping to bridge the gap between universal healthcare access and patients affected by rare diseases and outline solutions for ethical issues generated by the disconnect between the constitutional right to universal health care and the reality of deficient resources.

Acknowledgements The authors would like to thank Rede MPS Brasil (particularly Dr Roberto Gugliani, Renata Fernandes da Silva and Andressa Fedarhen), the Brazilian Society of Medical Genetics, Dr Charles M. Lourenço, Dr Chong AE Kim, Dr Dafne Dain Gandelman Horowitz, Dr Denize Bonfim Souza, Dr Isabel Cristina Neves de Souza, Dr Jordão Correa Neto, Dr José Eduardo Coutinho Góes, Dr Luis Roberto da Silva, Dr Maria Regina Galvès O Figueiras, Dr Márcia Gonçalves Ribeiro, Dr Maria Verônica Muñoz-Rojas, the Brazilian Ministry of Health Department of Pharmaceutical Assistance/Bureau of Science, Technology and Strategic Supplies (DAF-SCTE) and the Associação dos familiares e amigos dos portadores de Mucopolissacaridose do Estado do Rio de Janeiro (AMFS-RJ).

Funding This research received financial support from the Ministry of Science and Technology/CNPq/Ministry of Health - SCTE-DECIT - Grant no. 033/2007, Brazil.

Competing interests None declared.

Ethics approval This study was conducted with the approval of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Striver CR, Baudet AL, Sly S, et al, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th edn. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:3421–52.
- Meikle PJ, Hopwood J. Neonatal screening for lysosomal storage: current issues and approaches. *Curr Med Literature* 2005;**5**:41–8.
- Dear JW, Uthairatkul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Pharmacol* 2006;**62**:264–71.
- Messina C, Rampazzo A, Gossio S, et al. Eighteen-year follow-up of the first Italian MPS I patient treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;**41**:905–6.
- Anon. Drugs for rare diseases: mktad assessment in Europe. *Prescriber Int* 2007;**16**:36–42.
- US Food and Drug Administration (FDA). Developing products for rare diseases and conditions. <http://www.fda.gov/orphan/index.htm> [accessed 15 Dec 2007].
- European Medicines Agency (EMA). Orphan medicinal products (OMP). Rare disease designation – Laronidase. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2008/11/human_orphan_000050.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac056001d12b [accessed 13 Jan 2011].
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004;**144**:561–9.
- Schwartz I, Martins TF, Fedarhen A, et al. A Rede MPS faz quatro anos: um panorama geral sobre a epidemiologia das MPS no Brasil. In: *Anais do XX Congresso Brasileiro de Genética Médica*, 2008:21. Sociedade Brasileira de Genética Médica. Semana Centro de Convenções, Gramado, RS, Brazil, 28 to 31 May 2008.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Glossário da Anvisa. Brazil. http://e-glossario.bvs.br/glossary/public/scripts/page_search.php?lang=Portuguese [accessed 15 Dec 2007].
- Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistências: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica* 2008;**23**:195–206.
- Horowitz DD. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: proposta para estruturação e integração da abordagem no sistema de saúde (dissertation). Rio de Janeiro, Brazil: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2003.
- Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A* 2008;**146A**:1741–7.
- Morre D, Connock MJ, Wraith E, et al. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hunter, Hunter-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis* 2008;**3**:24.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Contagem da população. Brazil, 2007. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/contagem.pdf> [accessed Jan 2008].
- Gericke CA, Riesberg A, Busse H. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics* 2005;**31**:164–8.
- Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 2006;**88**:206–15.
- Connock M, Juarez-García A, Few E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies of Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Health Technol Assess* 2006;**10**:iii–iv, ix–113.
- Pastores GM, Am P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007;**91**:37–47.
- Constituição da República Federativa do Brasil. Título VII, capítulo II, seção II, "Da Saúde" (1988). http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constitucao/constitucao3.htm [accessed 12 Jan 2011].
- Tropeville A. *A democracia na América*. São Paulo: Abril, 1985:240.
- Vieira FS, Zucchi P. Distúrbios causados pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2007;**41**:214–22.
- Vieira FS. Ações judiciais e direito à saúde: reflexo sobre a observância aos princípios do SUS. *Rev Saúde Pública* 2006;**42**:365–9.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brazil. Resolução nº 16, de 13 de março de 2008. *Diário Oficial da União* 2008;136.
- Connock M, Burt A, Frew E, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;**10**:iii–iv, ix–136.
- Picon P, Prolla P, Amaral K, et al. Doença de Gaucher. In: Picon P, Beltrame A, eds. *Protocolos clínicos e dietéticas terapêuticas*. Brasília: Ministério da Saúde, 2002:217–34.
- Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007;**120**:e37–46.
- Wraith JE, Hopwood JJ, Fuller M, et al. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs* 2005;**19**:1–7.
- Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;**123**:239–40.

30. **Drummond MF**, Wilson DA, Kanavos P, *et al*. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;**23**:36–42.
31. **Raftery JP**. Paying for costly pharmaceuticals: regulation of new drugs in Australia, England and New Zealand. *Med J Aust* 2000;**188**:26–8.
32. **Beauchamp TL**, Childress JF. Beneficence. In: Beauchamp TL, Childress JF, eds. *Principles of biomedical ethics*. Oxford: Oxford University Press, 2001:165–224.
33. **Rawls J**. *Uma teoria da justiça*. São Paulo: Martins Fontes, 1997.
34. **Daniels N**. *Justice and justification: reflexive equilibrium in theory and practice*. New York: Cambridge University Press, 1996.
35. **Sen A**. *Desenvolvimento como Liberdade*. São Paulo: Companhia das Letras, 2000:10.
36. **Singer P**. *Vida Ética*. Rio de Janeiro, Brazil: Edouro, 2002.

APPENDIX 1

Instrument 1

Date: _____

Name of person completing form: _____

Patient (initials only, please): _____

Date of birth: _____

Gender: _____

Place of birth: _____

State where treated/monitored: _____

Current weight: _____

CURRENT TREATMENT:

- Is the patient CURRENTLY receiving any disease-specific treatment?

no

yes. Which treatment? (Include start date and, if enzyme replacement therapy, product name)

- This treatment was **initially** funded or guaranteed by:

a Phase II clinical trial

a Phase III clinical trial

a postmarketing study

a manufacturer-funded expanded access program

a court order (state government as defendant)

the state government (no court order necessary)

the federal government (no court order necessary)

other (please specify): _____

- This treatment is **currently** funded or guaranteed by:

a Phase II clinical trial

a Phase III clinical trial

a postmarketing study

a manufacturer-funded expanded access program

a court order (state government as defendant)

a court order (federal government as defendant)

the state government (no court order necessary)

the federal government (no court order necessary)

other (please specify): _____

PRIOR TREATMENT (other than that described above):

- Has the patient received any disease-specific therapy IN THE PAST?

no

yes. Which therapy? (Include start and end dates, and, if enzyme replacement therapy, product name)

- This treatment was **initially** funded or guaranteed by:

a Phase II clinical trial

a Phase III clinical trial

a postmarketing study

a manufacturer-funded expanded access program

a court order (state government as defendant)

a court order (federal government as defendant)

the state government (no court order necessary)

other (please specify): _____

Instrument 2

Please fill out the following form for all patients with MPS I currently receiving State Government/State Department of Health-funded enzyme replacement therapy (use additional sheets if necessary)

Date: _____

Name of person completing form: _____

Patient (initials only, please): _____

Date of birth: _____

Gender: _____

Place of birth: _____

State: _____

Patient (initials only, please): _____

Date of birth: _____

Gender: _____

Place of birth: _____

State: _____

Patient (initials only, please): _____

Date of birth: _____

Gender: _____

Place of birth: _____

State: _____

Patient (initials only, please): _____

Date of birth: _____

Gender: _____

Place of birth: _____

State: _____

ARTIGO 2 - Judicialização da saúde e assistência farmacêutica a doenças raras: o exemplo da Mucopolissacaridose tipo I

Artigo submetido aos Cadernos de Saúde Pública

De: Cadernos de Saude Publica cadernos@ensp.fiocruz.br

Para: raquelboy@ig.com.br

Data: 13 de outubro de 2011 19:46

Assunto: Novo artigo (CSP_1334/11)

Enviado por ensp.fiocruz.br Prezado(a) Dr(a). Raquel Boy:

O artigo "Judicialização e assistência farmacêutica a doenças raras: o exemplo da mucopolissacaridose tipo I no Brasil" (CSP_1334/11) foi submetido pelo Dr(a). Ida Vanessa Doederlein Schwartz no periódico Cadernos de Saúde Pública (CSP) e você foi incluído como autor do artigo.

Em caso de dúvidas, envie suas questões para o nosso e-mail, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof. Carlos E.A. Coimbra Jr.

Prof. Mario Vianna Vettore

Editores

Judicialização e assistência farmacêutica a doenças raras: o exemplo da mucopolissacaridose tipo I no Brasil

Judicialization of health and pharmaceutical assistance to orphan diseases: the example of Mucopolysaccharidosis type I in Brazil

INTRODUÇÃO

A “judicialização da política”, “ativismo judicial”, “politização da justiça” ou “jurisdicização da política” expressam um fenômeno relacionado à ampliação do Poder Judiciário nos processos decisórios políticos, nas democracias contemporâneas. As expressões foram introduzidas no campo das ciências políticas e sociais, com a publicação da coletânea *The Global Expansion of Judicial Power*¹. No campo das políticas de saúde, este fenômeno, denominado de judicialização da saúde, tem trazido importantes discussões dos aspectos médicos, políticos, jurídicos e econômicos e éticos nos países com assistência universal à saúde nas últimas décadas².

O Brasil está entre os mais de 100 países que reconhecem o direito constitucional à saúde e uma parte importante deste direito é o acesso a produtos farmacêuticos³. A judicialização da assistência farmacêutica no Brasil é um fenômeno crescente, instaurada após o movimento que culminou com o acesso universal aos medicamentos para a AIDS mediante o estabelecimento de uma política pública nos anos 90, e vem ocorrendo em paralelo ao aumento da oferta de produtos farmacêuticos, do consumo e dos gastos com medicamentos. Neste contexto, observa-se um expressivo incremento no número de sentenças com tendência à elevação da demanda de medicamentos que não fazem parte das listas oficiais do Sistema Único de Saúde (SUS) nos últimos anos, especialmente os de alto custo^{4,5}. Digna de nota é a observação da diminuição da incidência de ações judiciais pleiteando tais medicamentos a partir da sua inclusão em listas de financiamento⁴. No entanto, não são conhecidos os argumentos processuais para o acesso a medicamentos voltados para doenças raras.

A Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença lisossômica (DL) rara causada pela atividade deficiente da enzima alfa-iduronidase (IDUA). Apresenta caráter degenerativo, de envolvimento multissistêmico e de acometimento pediátrico na maioria das vezes, estando associada à baixa expectativa de vida⁶. O único tratamento farmacológico disponível é realizado com laronidase, um medicamento órfão aprovado

pela agência americana (*food and drug administration* – FDA) e europeia de regulação de fármacos (*european medicine agency* - EMA) em 2003 e pela ANVISA, no Brasil, em 2005^{7,8,9}.

Pacientes com MPSI vêm sendo tratados no Brasil com laronidase, apesar da mesma não estar incluída no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (CEAF-MS) e não possuir, portanto, protocolos clínicos do MS balizando o seu uso. Dados de pesquisa recém conduzida por nossa equipe mostram que o acesso a este tratamento no Brasil ocorre predominantemente por via judicial¹⁰.

Objetivou-se com este artigo elaborar uma análise crítica acerca de argumentos utilizados dentre os diversos autores envolvidos nos processos judiciais que visam o tratamento da MPSI por laronidase, em âmbito estadual (estados do Rio Grande do Sul-RS e Rio de Janeiro-RJ) e âmbito federal (através de ações movidas contra a união nos Estados do Paraná-PA, Minas Gerais-MG, Goiás-GO e Bahia-BA), num recorte temporal. Esperamos poder contribuir para a discussão acerca de processos alocativos em saúde voltados para a assistência farmacêutica a doenças raras, utilizando-se o caso da MPSI como modelo.

MATERIAL E MÉTODOS

Efetou-se um estudo observacional, retrospectivo e transversal seguido por uma análise qualitativa dos dados, ambos aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

As solicitações de laronidase para o tratamento da MPSI foram identificadas a partir de contato com os fóruns do Estado do RJ e RS e Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde (DAF-MS). As ações foram analisadas na fase processual em que se encontravam quando da sua identificação, sem atualizações do seu curso posterior. Neste sentido há limitações do estudo em relação aos recortes temporais e, também, por haver alguns processos incompletos.

Sinteticamente, foi realizado levantamento dos pedidos judiciais de TRE para as MPS, considerando-se: número de processos, medicação solicitada, resultado do processo (concessão ou não da medicação) e argumentações que embasaram a decisão judicial nos respectivos Estados e União, mediante preenchimento do instrumento desenvolvido por advogados, médicos e economistas.

A partir do levantamento supracitado partiu-se para uma pesquisa qualitativa utilizando-se o método hermenêutico-dialético e construídas as principais categorias

empíricas para análise. Foram caracterizados argumentos de ordem médica e de pesquisa, econômicos, legais e constitucionais e discutidos os conflitos associados.

RESULTADOS

Foram identificados inicialmente 17 processos oriundos de 17 demandantes distintos; no entanto, um destes processos foi englobado posteriormente por uma ação civil pública (ACP) no Estado da BA e foi excluído, portanto, da análise. Após análise e revisão destes processos obtidos e preenchimento do formulário padronizado, foram compilados e analisados dados referentes a 16 processos judiciais (6 ACP; 1 Mandado de Segurança; 9 ações ordinárias). Em sete (07) processos o réu era o Estado do RS; três (03) processos o réu era Estado do RJ, sendo em um destes, o Estado do RJ isolado (1), em outro processo o Estado do RJ estava associado ao Município de Japeri (1) ou o réu era o Município do Rio de Janeiro (1). Em seis (06) processos o réu era a União; estando estes processos associados aos Estados do PR (02), de MG (2) isoladamente ou associado ao Município de Belo Horizonte; além dos processos associados aos Estados de GO (1) e BA (2).

Os processos foram ajuizados entre maio de 2004 a setembro de 2007 (primeira movimentação), sendo analisados dados até o período de dezembro de 2007 a agosto de 2008 (última movimentação), com períodos de processos que ocorriam de 07 semanas a 51 meses, com tempo médio de cerca de 28 meses de movimentação (que compreende o intervalo entre a data de início da ação judicial e o limite temporal da análise, ou seja, o corte no curso do processo).

Dados dos demandantes

Informação acerca da faixa etária dos demandantes foi obtida em 16/17 casos.

Os dados dos demandantes e da prescrição mostraram as seguintes características: os pacientes eram de faixa etária pediátrica em sua maioria (tabela 1) e com distribuição semelhante de sexo (08 masculino/09 feminino). A confirmação laboratorial do diagnóstico, ofertado apenas por laboratórios especializados, se deu em 10/17 dos casos 10/17. Observou-se que 08/17 dos demandantes eram pacientes egressos de pesquisa clínica.

Dados de prescrição e relatórios médicos

A anexação da prescrição médica ao processo se deu em 16/17 dos casos, sendo a especialidade do médico prescriptor conhecida em 15/16 dos casos e constituiu-se de: geneticista clínico em 12/15 dos casos (12/15), seguido por cardiologista (1/15), hematologista (1/15) e pediatra (1/15). Os receituários originaram-se do SUS em sua maioria – 13/16, dos quais a maioria (10/13) vinculados a serviços públicos universitários.

Relatórios médicos foram encontrados em 13 dos 16 processos analisados. Sete relatórios eram provenientes do RS, 02 do PR, 01 do RJ, 01 de GO e 02 da BA. Observamos que apenas 06 médicos foram responsáveis por estes relatórios e, com exceção do Estado do PR, em todos os outros Estados, um único médico em cada Estado era o responsável pela emissão dos relatórios. As justificativas médicas principais se encontram descritas, de forma não excludente, na tabela 2.

Aspectos processuais

Todos os processos, com exceção de um, possuíam apenas um demandante como autor. Destes 11/16 solicitaram somente o medicamento. Observamos, em 5/16 nos processos movidos por ACP, a ocorrência da solicitação não somente do medicamento como também o pedido da inclusão do medicamento nas listas excepcionais de medicamentos (atualmente definido como componente especializado).

Em relação aos processos judiciais propriamente ditos, o demandante utilizou de advogado particular em 10/16 dos casos. Os demais processos foram propostos pelo Ministério Público Federal a partir de Ações Cíveis Públicas (06/16).

Dentre as justificativas utilizadas, de forma não excludente, pelo advogado do paciente ou pelo MPF para abertura do processo, a prescrição do médico assistente foi utilizada em todos os casos, seguidos por risco de morte (12/16) e possível demora ou negativa por parte do passivo em relação ao fornecimento do medicamento (04/16).

Dentre os argumentos legais/constitucionais descritos, de forma não excludente, o direito à saúde foi o mais comumente utilizado pelos advogados, seguido pelo risco de morte, conforme mostra a tabela 3.

O pedido de antecipação de tutela favorável foi observado em todos os processos analisados (16/16). A decisão judicial favorável pautou-se em argumentos oferecidos pelos laudos médicos (13/16) e o direito à saúde (12/16) como principal justificativa legal e constitucional, devendo o medicamento ser adquirido diretamente pelo réu em

12/16 dos casos. Sentenças foram observadas em 04/16 processos, 03/04 favoráveis ao demandante. Os laudos destas sentenças foram obtidos em 02/03 casos, argumentando acerca do direito à saúde, risco da integridade física da autora, além do direito à vida e utilizando-se do Princípio da Prioridade Absoluta da Criança e do Adolescente. Em um caso (1/16) não houve julgamento do mérito, pois observou-se já haver efeitos de sentença precedente proferida em ação ajuizada pelo MPF.

Dados contestatórios e Recursos

Obteve-se, também, acesso, no recorte temporal analisado, às contestações do Réu na maioria dos processos (10/16). Dentre os argumentos contestatórios utilizados salientaram-se os aspectos econômicos (09/10), seguidos pelos legais constitucionais (08/10) e médicos (07/10), de acordo com a tabela 04. No entanto, perícias médicas (03/16) ratificaram a necessidade do medicamento, tendo estas sido feitas por geneticistas clínicos no Estado do RS. As principais justificativas contestatórias utilizadas pela Procuradoria Geral do Estado, Procuradoria dos Municípios envolvidos e Advocacia Geral da União nos processos, de forma não excludente, encontram-se descritas na tabela 4.

O laboratório fabricante do medicamento laronidase também utilizou argumentos contestatórios nos casos em que foi intimado a se responsabilizar pelo fornecimento do medicamento (05/16 processos), cujos pacientes, neste caso, eram todos egressos de pesquisa. Em todos os casos o laboratório alegou ilegitimidade passiva, responsabilizando o Estado pelo fornecimento, sendo excluído da lide em 02 destes processos, permanecendo como réu em 01 processo, o outro julgado extinto e outro do qual não obtivemos informações no período analisado.

Recursos ao Tribunal de Justiça foram observados em 10/16 processos analisados. Observamos ao menos 10 Agravos de instrumentos considerados importantes: do réu contra concessão de antecipação de tutela – 05 (02 mantidas/03 revertidas); do réu contra bloqueio de valores – 01, sendo mantido o bloqueio; da parte autora contra negativa de bloqueio – 01; do laboratório colocando-se contra o fornecimento do medicamento– 03 (01 fornecimento mantido/02 revertidos). Houve recurso de Apelação Cível contra as 03/04 sentenças com mérito julgado, sendo que até o momento de análise da pesquisa, 02 haviam sido julgadas: 01 provida, revertendo a sentença favorável ao autor; outra desprovida, mantendo sentença favorável no sentido de fornecer a medicação.

Houve parecer do Ministério Público em 03/16 e todos favoráveis aos demandantes, argumentando acerca do direito à saúde, risco da integridade física da autora e utilizando-se do Princípio da Prioridade Absoluta da Criança e do Adolescente.

Recurso ao STJ foi proposto pelo laboratório fabricante, patrocinador da pesquisa na qual o demandante era usuário da laronidase, sendo desfavorável ao réu, sob argumentos da reserva do possível, princípio da proporcionalidade e da razoabilidade.

DISCUSSÃO

Argumentos não excludentes foram utilizados por médicos, advogados e juízes para a concessão ou negativa do fornecimento do medicamento. Mas, em síntese, os argumentos favoráveis ao demandante foram sustentados pelo direito à saúde previsto no artigo 196 da Constituição Federal, utilizando-se da prescrição e dos laudos médicos apresentados. Por outro lado, favoráveis ao Estado orbitaram principalmente, os argumentos em torno da ética aplicada à alocação de recursos escassos, do impacto no orçamento público, da reserva do possível, da participação do demandante em protocolos de pesquisa e da ausência de protocolos do MS. Procuraremos tomar como eixo da discussão a análise dos três principais aspectos delineados: aspectos médicos e de pesquisa, aspectos legais e constitucionais e aspectos econômicos a partir de argumentos acima identificados.

Aspectos médicos – a prescrição e a busca por evidências

Os relatórios médicos e suas respectivas prescrições foram usados como um dos principais argumentos para a abertura do processo e também como o respaldo para a ordem judicial de que o réu proceda ao fornecimento da medicação antes do julgamento do mérito da ação (antecipação de tutela). Estes aspectos já foram salientados por outros autores^{4,11} indicando que a prescrição médica tem determinado a necessidade do uso, tornando-se importante fonte de decisão judicial. Recentemente esta discussão tem se estendido quanto à caracterização do ato da prescrição como uma atitude que necessita de embasamento científico por meio da medicina baseada em evidência (MBE)¹². Em relação às pesquisas realizadas com laronidase, é importante salientar que, à época das prescrições, havia somente um ensaio clínico fase II e um ensaio clínico de fase III, duplo cego, controlado por placebo publicados a seu respeito, além do relato subsequente da evolução destes últimos pacientes por um período de tratamento de 06

anos ^{13,14,15}. Estudos adicionais foram publicados posteriormente sugerindo seu uso para as formas não graves da MPSI e para pacientes abaixo dos cinco anos de idade ¹⁶; no entanto, desfechos como mortalidade e melhora da qualidade de vida aferidos por instrumentos formais ainda não se encontram disponibilizados. Tais argumentos foram também descritos nos relatórios médicos porém careciam de evidência científica à época da instauração do processo.

Desta forma, observamos que o embasamento científico que constava nas justificativas médica, não se fundamentou no melhor grau de evidência, validando-se principalmente pela ausência de outras formas de tratamento para a faixa etária dos pacientes para qual se pleiteia a medicação em questão, a maioria acima dos dois anos de idade. Ou seja, a prescrição médica/laudos médico ainda que destituído de fortes evidências técnicas de efetividade da medicação em uso pelos critérios da MBE tem mostrado poder nas decisões judiciais para o fornecimento do medicamento. Importante salientar que tais justificativas encontram-se fundamentadas no código de ética médica brasileiro ¹⁷, com origens no juramento hipocrático, que instrui o médico no dever do cuidado, com a possibilidade de prescrever o medicamento que lhe esteja disponível, mesmo com evidências limitadas, em benefício do paciente, e isto é corroborado pela ausência de outras formas de tratamento para esta faixa etária, sob o risco de negligência. As discussões bioéticas específicas acerca dos argumentos morais contidos nos relatórios médicos estão sendo abordadas em outro artigo que se encontra em fase de submissão para publicação.

As universidades como prescritoras de novas tecnologias

Salientamos que a origem das prescrições se deu, em sua maioria, de hospitais universitários e, em número considerável, para pacientes egressos de pesquisa clínica envolvendo o medicamento em questão, pesquisas estas patrocinadas por laboratório farmacêutico.

Um dos pontos então a ser discutido é o papel das indústrias farmacêuticas e das universidades. Se por um lado aquelas vêm financiando pesquisas e desenvolvendo fármacos, e os hospitais universitários vêm gerando conhecimentos e promovendo importante melhora da assistência prestada pelos médicos; e ambos desempenhando importante papel no atendimento de demandas da sociedade e das pessoas individualmente ¹⁸; por outro lado, estão promovendo o papel de prescritores de novas tecnologias, nas quais os medicamentos se incluem. Tais fatos corroboram a impressão

de que a pressão para incorporação de novas tecnologias origine-se de fato em centros de excelência¹². No entanto, esta tendência a receitar novas tecnologias, pode gerar distorções no sistema de saúde ao ajudar a condicionar seu acesso através de mandados judiciais, uma vez que o sistema não fornece estes medicamentos não padronizados⁴. Ou seja, ao se utilizar da via judicial, observa-se uma pressão para incorporação também imediata nas listas oficiais, sem passarem pelos métodos de avaliação de incorporação de tecnologias em saúde no auxílio a tomada de decisões explícitas nos processos alocativos em saúde.

Obrigações pós-pesquisa clínica – um negócio jurídico

Em relação à responsabilização pelo fornecimento do medicamento, nota-se que o laboratório produtor da laronidase esteve presente em 05 processos como réu, nos quais os pacientes eram egressos de pesquisa clínica. Estes pacientes, somados aos demais egressos de pesquisa clínica, em determinado momento, por término da pesquisa, ficaram sob risco de retirada do medicamento, indevidamente desprotegidos enquanto sujeitos de pesquisa clínica. Uma estratégia utilizada para minimizar (mas não resolver) este problema é que a indústria utiliza projetos de extensão de uso para estes participantes por um período de tempo, mediados pela ANVISA, através da RDC n.26/99¹⁸. Entretanto, “um grande número de protocolos conduzidos no Brasil não prevê uma extensão do referido protocolo para estes fins” conforme descrito no site da ANVISA¹⁹.

Segundo a Resolução CNS nº 251/97²⁰, o acesso aos fármacos utilizados nos projetos de pesquisa clínica deve ser garantido pelo patrocinador ou, na sua ausência, pela instituição, pesquisador ou promotor. Porém tal resolução tem sido remetida ao âmbito de regras administrativas, sem definir a existência de obrigação legal de fornecimento da medicação em pesquisa, o seu conteúdo ou extensão, ao sujeito que participa da pesquisa, nem até quando os fármacos devem ser fornecidos²¹ Esta visão no entanto, tem sofrido fortes mudanças e neste sentido, é recente a tese de que há uma obrigação contratual de continuação do tratamento com fornecimento do medicamento pelo patrocinador da pesquisa mesmo após o término da pesquisa, sob o argumento de que a cláusula usualmente presente nos termos de livre consentimento assistido assegura a continuidade para os pacientes que não puderem arcar com os custos do tratamento praticados no mercado. Desta forma, a manutenção do fornecimento da medicação após o encerramento da pesquisa estaria contemplada em norma de boa prática e decorreria

do dever de proteção da confiança, sendo sua observância, portanto um dever jurídico²⁰. Acreditamos que as obrigações pós-pesquisa considerando a vulnerabilidade dos sujeitos devem ser estabelecidas previamente no delineamento do estudo e expressas claramente no termo de consentimento livre e esclarecido.

Aspectos legais e constitucionais

Observamos que o direito à saúde foi o principal argumento jurídico utilizado para concessão do medicamento pleiteado. A Constituição Federal, ao determinar que a saúde é direito de todos e dever do Estado, impondo a universalidade, a equidade e a integralidade das ações e serviços de saúde, não permite que os administradores restrinjam o acesso a medicamentos, mesmo que haja negativa às solicitações, baseada no discurso racional e coerente da não incorporação em listas oficiais do MS. Por outro lado, ao determinar que o SUS forneça medicamento, o poder judiciário não pode deixar de levar em consideração uma política pública¹². Sob a perspectiva da justiça distributiva, é preciso que as necessidades individuais sejam compreendidas sob o contexto de uma política de medicamentos. As diretrizes da política farmacêutica brasileira partem da necessidade do uso racional de medicamentos, uso este amparado em evidências seguras e estudos clínicos, além da capacidade de pagamento pelos governos (*affordability*) para inclusão de determinado medicamento em listas oficiais de financiamento¹⁹. Ao se disponibilizar medicamentos pela via judicial observa-se um comprometimento da dispensa regular do SUS para o atendimento de demandas individuais com o remanejamento de recursos destinados a outras necessidades de saúde²² e isto gera iniquidades²³.

Ao menos em relação ao caráter coletivo das políticas de saúde, presente na Constituição Federal, os resultados apontaram para a observância da necessidade de uma política pública para atender a um interesse de um grupo de cidadãos em alguns casos, quando o Ministério Público Federal ajuizou ACP objetivando, além do fornecimento do medicamento para o paciente representante da demanda e para os demais que viessem a comprovar a mesma condição de saúde, a inclusão da laronidase na lista de dispensação do MS, hoje denominado CEAF. A ACP é utilizada em casos de tutela de interesses ou direitos difusos, coletivos ou individuais homogêneos, portanto está apta a ser proposta pelo MPF para tutelar o direito à saúde. Esta ocorrência no presente estudo, está pois sinalizando a relevância do pleito para um grupo populacional

específico (pacientes com doença rara) bem como um nível maior de pressão no sistema público para a incorporação do medicamento ²⁴.

Outra questão evidenciada é a obrigatoriedade, fundamentada nas previsões legais, imposta ao Executivo em ações judiciais quanto ao fornecimento de medicamentos a pacientes com doenças graves e raras e sem condições de adquiri-los, que pode envolver situações-limite ²². Importante salientar que os demandantes, além de apresentarem doença grave, pertencem, em sua maioria, a grupos de maior vulnerabilidade: pacientes pediátricos, do sexo feminino e pobres e para os quais há somente um medicamento disponível. Desta forma, as antecipações de tutela foram concedidas em todos os casos, partindo-se de pressupostos para concessão, quais sejam: o perigo de dano irreversível à vida e a obrigação estatal de prestar assistência. Entretanto, observamos que o argumento de risco de vida utilizado pelo advogado do demandante se distinguiu, nos processos analisados, dos laudos médicos na maioria dos casos, nos quais poucos alegaram risco de vida. Sendo assim, questionamos se a recusa de fato à concessão imediata do medicamento pode significar a morte ou aceleração da morte do paciente, uma vez que ainda são desconhecidos desfechos como sobrevida e mortalidade destes pacientes na presença ou ausência do tratamento. Estudos observacionais têm sido oportunamente conduzidos pela indústria fabricante e poderão mostrar-se úteis para responder a estas questões ²⁵.

O judiciário e a tomada de decisões relacionadas à alocação de recursos públicos na saúde em situações de escassez

Dentre as possíveis estratégias de alocação de recursos num contexto de escassez e no âmbito das políticas públicas de saúde, citamos o racionamento implícito e o racionamento explícito. No racionamento implícito, as bases para a decisão ou o processo de tomada de decisão no qual se chegou a negativa do tratamento não são claramente expressas, exceto por aquele que o profere, ocorrendo de forma arbitrária e menos coerente ². Existem diversas formas para se exercer o racionamento implícito como negação, seleção, lista de espera, dissuasão, dentre outros. No racionamento explícito, são conhecidos publicamente os processos de tomada de decisão, tornando-os mais transparentes, com envolvimento do público e das instituições democráticas representativas, provendo um debate genuíno acerca das questões alocativas de recursos em saúde na sociedade política e civil e suas necessidades ².

A despeito do fato de que medidas de racionamento explícito não sejam bem-vindas pelos governantes, decisões alocativas são parte de qualquer política pública². Até o momento, o que temos observado em relação ao acesso à laronidase é a utilização de uma das formas implícitas de racionamento da alocação de recursos à saúde em situação de escassez por parte dos governantes, qual seja: a negação²⁶. Trazendo o acesso para a esfera da judicialização.

Sendo assim, questionamos acerca dos limites de intervenção do poder judiciário em políticas públicas e o seu papel na alocação de recursos, atividades estas relacionadas ao poder executivo. Em recente artigo de jornal de circulação nacional um juiz do Tribunal Regional Eleitoral do Rio de Janeiro, expressou-se acerca do tema²⁷. Frente a possibilidade de suspensão de decisões judiciais que teriam determinado o fornecimento de medicamentos e tratamentos não cobertos/indisponíveis no SUS, o Tribunal Federal Superior, entendeu, que seria legítima sim a interferência do poder judiciário em políticas públicas, “*ainda mais quando resta comprovada a ocorrência de dano inverso para o paciente que busca a tutela jurisdicional*”²⁷.

Resta claro, que por parte do judiciário, também surge a questão da alocação de recursos, pois, no mínimo, forcem os governos para se posicionarem de forma explícita quanto a racionalidade da política de saúde em vigor, ou seja, que devam ser anunciados publicamente os critérios de racionalidade utilizados para inclusão ou não em listas oficiais de fornecimento do medicamento^{2,26,28}.

Daniels e Sabin²⁸ (2008) introduziram o conceito de “accountability for reasonableness” no qual as razões ou motivos para importantes tomadas de decisões alocativas de recursos em saúde devam ser disponíveis publicamente e tomadas por pessoas que buscam cooperar com outras (“*fair-minded*” people) e tentam estreitar as controvérsias por meio de justificativas bem aceitas. Descrevem quatro condições que devam ser preenchidas nestes processos de tomada de decisões de forma explícita, quais sejam: 1) condição da publicização— os motivos de uma decisão devam ser acessíveis, transparentes ao público; 2) condição da relevância – os motivos devem prover uma explanação racional composta por evidências, razões e princípios que sejam aceitos como relevantes; 3) condição da revisão – existência de mecanismos para resolução de desafios e disputas e oportunidades para revisão e melhora de políticas à luz de novas evidências e argumentos; e, 4) condição da regulação – existência de regulação pública ou voluntária do processo para que as condições de 1 a 3 sejam alcançadas. Salientamos que a exigência de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT), desenvolvidos,

a partir dos fundamentos da MBE, têm sido um dos instrumentos que vêm contribuindo para endossar os critérios de transparência e equidade na tomada de decisões governamentais no que diz respeito a inclusão de medicamentos de alto custo em listas oficiais, uma vez que permitem que sejam especificadas as condições de elegibilidade para um determinado tratamento. No entanto, não se encontram ainda definidos PCDT para o uso da laronidase no Brasil, apesar de seu registro na ANVISA, e os motivos não são publicamente conhecidos. Acreditamos que a transparência da justificativa das decisões seja um instrumento decisivo para a estabilidade da política de assistência farmacêutica no país ²⁹.

Aspecto econômicos

Argumentos econômicos também são utilizados na defesa do Estado, conforme explicitado na tabela 4 dentre eles o impacto no orçamento público e aspectos éticos aplicados à alocação de recursos escassos.

Os baixos recursos aplicados à saúde e as demandas crescentes por incorporação de tecnologias pode se tornar um problema insolúvel, especialmente nos países em desenvolvimento ³⁰. Com os custos crescentes dos medicamentos, preocupações a nível global ocorrem, levando vários países a instituir arranjos para controlar cobertura pública e os custos de uma forma geral ³¹.

Um dos instrumentos que estão sendo utilizados para o processo explícito de tomada de decisões na alocação de recursos de saúde em situações de escassez tem sido o método de Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS), considerada como uma das muitas vertentes originadas na MBE. A ATS envolve a avaliação de forma sistemática de todas as tecnologias da área de saúde. Sua proposta central é proporcionar, através de informações objetivas, os subsídios adequados para o estabelecimento de políticas na área de saúde e para a tomada de decisão pelos gestores do sistema de saúde (*health policy makers*), inclusive sobre a incorporação de novas tecnologias da área. ³²

Dentre os critérios tidos como relevantes e apropriados no processo de ATS citam-se ²⁸: 1) registro pelas autoridades competentes (segurança); 2) existência de evidências científicas que permitam conclusões acerca dos efeitos desta tecnologia nos desfechos em saúde (eficácia); 3) esta tecnologia deva melhorar de fato os desfechos em saúde (efetividade); 4) deva ser igualmente benéfica a alternativa existente; 5) tais melhoras devam ser observadas fora dos locais investigacionais; além de aspectos de custo e custo-efetividade. O conceito de custo-efetividade implica que se deseje

alcançar algum objetivo pré-determinado ao menor custo, ou, alternativamente, que se deseja maximizar os benefícios para os pacientes gerados por uma dada quantidade limitada de recursos. Para alcançar isto, são utilizados os instrumentos de avaliação econômica para selecionar (escolher) as opções mais eficientes entre todas as alternativas disponíveis para maximizar o benefício da população.

Tais métodos em ATS mostram-se importantes, mas até o momento, têm apresentado certas limitações quando se aplicam a medicamentos órfãos, visto que o grau preciso de ganho na saúde produzido é incerto devido a alguns fatores como: 1) limitados estudos comparativos; 2) escassas informações acerca da doença previamente a introdução do uso da laronidase, 3) paucidade de estudos a longo prazo para avaliar efeitos na morbidade e mortalidade; 4) ausência de instrumentos formais de medidas de qualidade de vida para estes pacientes; além de 5) não se mostrarem custo-efetivas³³.

Acreditamos que tais imprecisões têm provavelmente levado à negativa do financiamento público da laronidase; porém os motivos não são públicos.

Neste intervalo de tempo, persiste então o questionamento se a incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras, considerando os aspectos acima elencados, especialmente devidos à raridade da condição, não deveriam ter algum “tratamento” diferenciado no tocante à avaliação de tecnologias de saúde. Ou seja, dada a raridade da condição, os métodos de avaliação teriam de lidar não somente com menores níveis de evidência disponíveis para os medicamentos órfãos, como também manteriam o uso de padrões inferiores de evidências para estes medicamentos. Para determinados autores, tais aspectos deveriam ser contrabalançados por valores sociais e éticos que transcenderiam estas limitações impostas pelos métodos tradicionais da economia da saúde³⁴.

Acreditamos que ainda que o tratamento diferenciado ocorra, tais aspectos devam ser amplamente informados dos riscos e abertos a reavaliações a longo prazo, devendo-se levar em conta não somente aspectos de custo-efetividade mas também as preferências da sociedade numa arena democrática de discussão³⁵.

Conclusão

A função principal do judiciário num Estado Democrático é garantir a aplicação dos direitos²². No caso específico de busca judicial ao acesso a medicamentos órfãos, no qual utilizamos o exemplo da laronidase, estas discussões se tornam mais aguçadas, tendo em vista de um lado, a gravidade da doença e por outro lado, a disponibilidade de

um único medicamento, de altíssimo custo, com evidências, mesmo que ainda restritas, de efetividade. Tais fatores (baixo grau de evidências e o alto custo dos medicamentos) provavelmente acabam por dificultar a incorporação destes tratamentos em políticas públicas que garantam acesso padronizado e gratuito, transferindo à Justiça o poder de distribuição destas tecnologias.

Apontamos, assim, para a importância da explicitação do processo de aquisição de tecnologia como forma de demonstrar coerência e consistência de uma política pública frente a cobertura ou não de um determinado medicamento. Do contrário, a tendência das cortes é atender a estas demandas, ignorando as razões técnicas para inclusão ou não inclusão do medicamento no sistema público de saúde ²⁶. A Política Nacional de Medicamentos (PNM) em que pese o uso racional, baseia-se em critérios epidemiológicos de prevalência, não privilegiando medicamentos denominados por alguns como “essenciais raros” ³⁶, sendo necessária o desenvolvimento de uma política específica para doenças genéticas raras que padronize o acesso aos tratamentos.

REFERÊNCIAS

1. Vallinder T, Tate CN. The global expansion of judicial power: the judicialization of politics. New York: New York University; 1995.
2. Syrett K. Law, legitimacy and rationing of health care: a contextual and comparative perspective. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
3. Biehl J, Petryna A, Gertner A, Amon J, Picon PD. Judicialisation of the right to health in Brazil. *Lancet* 2009; 373:2182-4.
4. Messeder AM, Osório-de-Castro CGS, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica* 2005; 21:525-34.
5. Chieffi AL, Barata RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cad Saude Publica* 2009; 25:1839-49.
6. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, editor. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3421e52.7.
7. US Food and Drug Administration (FDA). Developing products for rare diseases and conditions. <http://www.fda.gov/orphan/index.htm> (Acesso 15/Dez/2007).
8. European Medicines Agency (EMA). Rare disease designation Laronidase. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000050.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (Acesso 13/Jan/2011).
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Glossário da Anvisa. Brazil. http://eglossario.bvs.br/glossary/public/scripts/php/page_search.php?lang¼&letter¼M (Acesso em 15/12/2007).
10. Boy R, Schwartz IVD, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type. *J Med Ethics* 2011; 37:233-9.
11. Vieira FS, Zucchi P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2007;41(2)214-22.
12. Figueiredo TA, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. *Physis* 2010; 20:101-18.
13. Kakkis E, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M et al. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182-8.

14. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatrics* 2004; 104:581-8.
15. Sifuentes M, Doroshov R, Hoff R, Mason G, Walot I, Diament M, et al. A follow-up study of MPSI patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007; 90:171-80.
16. Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Metab Inherited Dis* 2006; 29:442-7.
17. Código de Ética Médica. Resolução CFMn1931/2000. D.O.U 24/setembro/2009
18. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 23:198-206.
19. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria GM 3.916/98 de 30 de outubro de 1998. Brasília: Ministério da Saúde; 1998.
http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/3916_98.htm. Acesso em 10 de junho de 2011.
20. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 251 de 07 de agosto de 1997. Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde; 1997.
<http://www.datasus.gov.br/conselho/resol97/res25197.htm>. (Acesso em 15/Dez/2010).
21. Cézar DO. Obrigação do fornecimento do medicamento após a conclusão de pesquisa. [Tese de doutorado]. Porto Alegre: Faculdade de Direito, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
22. Scheffer M. Judicialização e incorporação de tecnologias: o caso dos medicamentos para tratamento da AIDS no Sistema Único de Saúde. In: Keinert TMM, de Paula SHB, Bonfim JRA, organizadores. *As ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde*. São Paulo: Instituto de Saúde; 2009. p. 131
23. Ferraz OLM. The right to health in the courts of Brazil: worsening health inequities? *Health Hum Rights* 2009; 11:33-45.
24. Pepe VLE, organizadora. *Manual indicadores de avaliação e monitoramento das demandas judiciais de medicamentos*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2011.

- http://www4.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_975659982.pdf. (Acesso em 10/Jun/2011).
25. Pastores GM, Arn P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007;91:37-47.
 26. Diniz D. Rationing the Access to high cost medicines in developing countries. Editorial. *Developing World Bioethics* 2009; 9(2):ii-iii.
 27. Antonelli PA. Os limites do Judiciário. *O Globo*. 03/Mai/2011. Opinião, p. 7.
 28. Daniels N, Sabin JE. Accountability for reasonableness. In: Daniels N, Sabin JE, editors. *Setting limits fairly*. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2008:52-53.
 29. Diniz D. [HTTP://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processo/AudienciaPublicaSaude/anexo/Debora_Diniz.pdf](http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processo/AudienciaPublicaSaude/anexo/Debora_Diniz.pdf). (Acesso em 08/06/2011)
 30. Beutler E. Lysosomal storage diseases: Natural history and ethical and economic aspects. *Mol Genet Metab* 2006; 88:208-15.
 31. Raftery JP. Paying for costly pharmaceuticals: regulation of new drugs in Australia, England and New Zealand. *Med J Aust* 2008; 188:26-8.
 32. Peddecord KM. The medical technologist and evaluation of health technologies. *Am J Med Technol* 1980; 46:30-2.
 33. Connock M, Juarez-Garcia A, Few E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-194.
 34. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007; 23:36-42.
 35. Miles KAC, Packer C, Stevens A. Quantifying emerging drugs for very rare conditions. *QJM* 2007; 100:291-5.
 36. Stolk P, Willemsen MJC, Leufkens HGM. Rare Essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ* 2006; 84:745-51.

Tabela 1. Faixa etária dos pacientes com MPSI demandantes do medicamento Laronidase

Faixa Etária (anos)	Número de pacientes	%
0-12	08	50
12-18	06	37,5
19-30	01	6,25
31-45	01	6,25
Total	16	100,0

Tabela 2. Justificativas médicas principais constantes nos relatórios médicos (total de relatórios = 13)

Argumentos utilizados pelo médico prescritor	n*
Ausência de outras formas de tratamento	10
Risco de morte	3
Melhora da qualidade de vida	3
Aumento da sobrevida	0
Existência de ensaio clínico fase III randomizado contra placebo envolvendo o medicamento solicitado	0
Outros**	
Tratamento de manifestações especialmente as não relacionadas ao sistema nervoso central	8
Doença rara	8
Prevenção da evolução dos sintomas	3
Registro do medicamento na ANVISA	2
Reversão do comprometimento sistêmico da doença	1
Participação em estudo clínico envolvendo o medicamento solicitado	1
Vida digna, inserção do paciente na sociedade	1
Pesquisas mostram melhora na marcha e no aparelho respiratório	1

* Mais de um argumento poderia ser utilizado por relatório.

** Argumentos relevantes, não previstos inicialmente no formulário padrão, mas que foram citados nos relatórios.

Tabela 3. Justificativas utilizadas pelo advogado do paciente ou pelo Ministério Público Federal (MPF) para abertura do processo (total de processos = 16)

Argumentos utilizados	n*
Prescrição do médico assistente	16
Direito à saúde	16
Risco de morte	12
Princípio da Igualdade	6
Possível demora ou negativa por parte do passivo	4
Dignidade humana	3
Negativa anterior em relação ao pedido administrativo	2
Outros**	2
Direito à vida	10
Princípio da Integralidade	9
Prioridade da criança e do adolescente	6
Qualidade de vida	3
Registro na ANVISA	2

* Mais de um argumento poderia ser utilizado por relatório.

** Argumentos relevantes, não previstos inicialmente no formulário padrão, mas que foram citados nos relatórios.

Tabela 4. Justificativas contestatórias utilizadas pelos procuradores na defesa do Estado/União acerca da aquisição de laronidase (total de processos = 16)

Argumentos utilizados	n*
Aspectos médicos e de pesquisa	
Existência de laudos médicos	7
Participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado	6
Ausência de Protocolos do Ministério da Saúde	5
Aspectos econômicos	
Previsão e impacto no orçamento público	7
Ética aplicada à alocação de recursos escassos	7
Custo-efetividade	4
Aspectos legais e constitucionais	
Reserva do possível/princípio da proporcionalidade	7
Direito à saúde	4
Dignidade humana	4
Discricionariedade da Administração Pública/princípio da separação dos poderes	4
Princípio da igualdade	2
Outros**	
Ética da pesquisa em seres humanos	6
Falta de prova idônea de risco de vida	4
Registro recente na ANVISA	4
Princípio da razoabilidade	2
Paucidade de pesquisas	1

* Mais de um argumento poderia ser utilizado por relatório.

** Argumentos relevantes, não previstos inicialmente no formulário padrão, mas que foram citados nos relatórios.

ARTIGO 3 – Argumentos técnicos e morais utilizados pelos médicos para justificar a prescrição de medicamentos órfãos nos processos judiciais no Brasil - o exemplo da laronidase para o tratamento da Mucopolissacaridose tipo I

Artigo Submetido ao American Journal of Bioethics

De: editor@bioethics.net por manuscriptcentral.com
Para: raquelboy@ig.com.br,
formato@scientific.com.br
Data: 11 de outubro de 2011 13:56
Assunto: The American Journal of Bioethics (AJOB) - Manuscript ID UAJB-2011-0451
enviado pormanuscriptcentral.com

Dear Dr Boy:

Thank you for submitting your manuscript, entitled "Technical and moral arguments used by physicians to justify prescription of orphan drugs provided through litigation in Brazil: the example of laronidase for treatment of mucopolysaccharidosis type I" to AJOB for consideration. Your submission has been assigned manuscript number UAJB-2011-0451. Please refer to this number in any future correspondence. You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://editorial.bioethics.net>.

If your manuscript is selected as appropriate for consideration, it will receive external peer review. If you submitted a Target Article, you should expect to hear from us in 6-8 weeks time regarding the final disposition of your manuscript. If you submitted an Open Peer Commentary, you will hear back from us by the date listed on the main page of the editorial website. If you submitted a Book Review, Correspondence, or Editorial, you should expect to hear from us shortly, as these submissions do not require external peer review.

If your manuscript is accepted, we require that you submit a signed conflict-of-interest form to the Journal. The form can be found on the editorial website under "Instructions and Forms." You [and any co-authors] must each submit signed copies of the form. We will not be able to publish any manuscript until these forms are received. Please do not hesitate to contact us if you have any questions or concerns.

Best wishes,
Editorial Office
AJOB - The American Journal of Bioethics
<http://www.bioethics.net>
For the Editors:
Glenn McGee, PhD, Editor-in-Chief
David Magnus, PhD and Paul Root Wolpe, PhD, Co-Editors

Technical and moral arguments used by physicians to justify prescription of orphan drugs provided through litigation in Brazil: the example of laronidase for treatment of mucopolysaccharidosis type I

Running head: Arguments for litigation-based access to drugs

Raquel Boy^{1,2}; Ida Schwartz^{3,4}; Marlene Braz²

¹Department of Pediatrics, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

²Graduate Program in Public Health, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

³Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁴Department of Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵Department of Social Sciences, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Corresponding author:

Raquel Boy

Praia de Botafogo 528 bloco b apto 1202 cep 22.250-040 – Rio de Janeiro – Brasil

Tel. 055 21 21 99986421; e-mail:raquelboy@ig.com.br

Conflicts of interest: None

Technical and moral arguments used by physicians to justify prescription of orphan drugs provided through litigation in Brazil: the example of laronidase for treatment of mucopolysaccharidosis type I

Abstract

The objective of this study was to characterize medical rationales for prescribing laronidase, an orphan drug obtained by judicial means, and reflect on the technical and moral arguments contained in these rationales. A qualitative investigation was conducted using an observational, cross-sectional, retrospective design. A specific instrument was used to analyze lawsuits filed against the state governments of Rio de Janeiro and Rio Grande do Sul and the Department of Pharmaceutical Assistance of the Brazilian Ministry of Health from May 2004 through September. Thirteen medical reports used to substantiate 13 lawsuits were analyzed. The main rationales provided by physicians are discussed from the standpoint of the principles of beneficence and nonmaleficence and of the conflicts between beneficence and distributive justice in a low-resource setting. We discuss whether rare diseases should warrant special status, and evoke the need for orphan drug policies in which both explicit and implicit rationing should interact.

Keywords: bioethics; professional ethics; professional-patient relationship; rationing / resource allocation; health policy

Introduction

Orphan drugs are thus designated because they are developed for the treatment of diseases that would presumably provide little economic return on investment by the pharmaceutical industry or patent holders. This low rate of return may be due to low prevalence of the disease or condition, which would make the market for drugs meant to treat it small and not profitable, or, conversely, due to high prevalence of the disease in a developing country where the drug would not be affordable. Therefore, orphan drugs have generally been developed with government incentives and, when developed for treatment of rare diseases, are usually high-cost products (Dear et al. 2006).

Laronidase is a textbook example of an orphan drug. It is a high-cost product developed for the treatment (replacement of a deficient endogenous enzyme) of a rare disease (mucopolysaccharidosis type I, MPS I). MPS I is a lysosomal storage disorder (LSD) caused deficient activity of the enzyme alpha-L-iduronidase (IDUA). It is a degenerative, multisystem disease that usually arises in childhood and is associated with shortened life expectancy (Neufeld and Muenzer 2001). Laronidase was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) in 2003 and by the Brazilian National Health Surveillance Agency, the regulatory body in charge of drug regulation in the country, in 2005 (European Medicines Agency 2009; Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2011; US Food and Drug Administration 2011).

Laronidase is not included in the Brazilian Ministry of Health's Specialized Program for Pharmaceutical Assistance (*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica*, CEAF). The objective of this program is to make certain drugs available through the Unified Health System for predefined patient populations using predefined funding sources. Data from a study conducted by our group showed that access to

laronidase in Brazil is secured predominantly through lawsuits (Boy et al. 2011), with prescriptions or medical reports being one of the main justifications provided by attorneys or by the Office of the Federal Prosecutor (*Ministério Público Federal*, MPF) for filing lawsuits and by judges for issuing court orders mandating provision of the drug (Boy et al. 2010). While Brazil features a public Unified Health System founded on and bound by the duty of ensuring universal, comprehensive, and equitable health care for all citizens, there is still no orphan drug policy in the country.

This scenario is fraught with bioethical conflicts, particularly with regard to macro- and microdistribution of resources. On one side are physicians and the interests of individual patients; on the other, the good of the collective, which is in the interest of public health. In this context, there arises the question—among others—of how to reconcile an equitable, egalitarian concept of health care, as ensured by the Constitution of Brazil, that will preserve the physician-patient relationship (individual medicine) without jeopardizing the good of the population as a whole (collective medicine) while reining in costs and assuring a just distribution of care (Engelhardt 2009). In the realm of individual medical care, the growing need for responsible resource allocation—in light of challenges in public funding of other health needs—gives rise to a variety of ethical conflicts regarding the practice of medicine that must be discussed. This is particularly important when one considers that the focus of medical practice is the relief of suffering (Cassel 1982), represented in the case of orphan drugs as the potential of agony and death due to a devastating condition versus the (costly) possibility of treatment.

Therefore, taking particular care to avoid consideration of court decisions as the most correct moral judgments and acceptance that “fair” is as a certain positive right defines it (Atienza 2004), we sought to characterize physicians’ rationales for

prescription of laronidase (obtained through litigation), as mentioned in medical reports filed in support of lawsuits; reflect on the moral arguments contained in these rationales; and study the ethical conflicts associated with health resource allocation practices in low-resource settings.

Methods

This study, approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Ethics Committee, consisted of a survey of lawsuits and claims seeking to secure access to pharmacological treatment of MPS I, followed by qualitative analysis of the arguments contained in these reports in support of laronidase treatment. The moral arguments present in the aforementioned reports comprise the material of interest.

The state courts of Rio de Janeiro (RJ) and Rio Grande do Sul (RS) and the Department of Pharmaceutical Assistance of the Brazilian Ministry of Health (DAF-MS) were contacted for our search, which yielded a total of 16 lawsuits or claims filed between May 2004 and April 2008. Data collection and review took place between January and August 2008 and in July 2009. The qualitative portion of the study consisted of two methodological stages, the first being a review of the literature, based on a review of the bibliographic references of recent works, articles, or studies in an attempt to identify relevant older sources. Our search strategy used the terms “ethics,” “bioethics,” “resource allocation,” “health law,” “distributive justice,” “resource scarcity,” “utilitarianism,” “health policy,” “drug policy,” “medical ethics,” “beneficence,” “non-maleficence,” “mucopolysaccharidosis type I,” “orphan drugs,” and “developing countries,” in Portuguese.

Compilation of the rationales provided in physician reports was followed by an analysis of the moral arguments contained in these reports . Arguments were extracted

by constructing a theoretical typology and surveying which theoretical categories were most relevant.

Analysis of this material was based on the hermeneutic-dialectic method of Minayo (1993) and a variety of techniques and principles of bioethics, using a theoretical framework meant to improve reflection or discussion on the conflicts between the applied principles. According to Ribeiro (2003):

“These issues – situated at the interface between politics and ethics – constitute an important field of research within bioethics, the theoretical and practical toolset of which has provided significant contributions toward addressing [these issues]”.

Toward this end, we focused our analysis on utilitarianism (Durand 2005), on deontological ethics (Conselho Federal de Medicina 2009), on the principles of beneficence and nonmaleficence advanced by Beauchamp and Childress (2001), and on the principles of justice set forth by scholars who deal with the issue of justice in health and resource allocation, such as Rawls (2002), Daniels (1996), and Callahan (1990), as we believe no single guiding principle is capable of addressing all of these issues; instead, there are several principles worthy of acceptance, each of which should be detailed and considered in specific contexts (Minayo 1993).

Results

After all lawsuits and claims obtained had been assessed and reviewed and a standardized data collection questionnaire had been filled, data were compiled for analysis from 16 lawsuits filed by 17 plaintiffs, two of whom had filed a single representative action. Medical reports or opinions were part of the briefs of 13 of the 16 lawsuits—in our sample: seven from Rio Grande do Sul, two from the state of Paraná, two from Bahia, and one each from Rio de Janeiro and Goiás. Legal decisions in favor

of granting access to laronidase were based on constitutional arguments and also on arguments provided in medical reports (Boy, Krug et al. 2010).

Only six physicians had authored all of the reports analyzed, and, except in the state of Paraná, only one physician in each of the aforementioned states had been responsible for all opinions authored in the state. Most of these physicians were affiliated with university hospitals or centers of reference with ties to the Unified Health System (Table 1).

The main medical rationales for prescription of laronidase as detected by our questionnaire are described below, in order of mention and nonexclusively (that is, more than one argument was mentioned in each report).

- a) Inexistence of other treatment options (10/13).
- b) Life-threatening nature of the condition (3/13).
- c) Improvement in quality of life (3/13).

Other relevant arguments not originally provided for in the standard questionnaire but present in reports were:

- a) Treatment of disease manifestations (particularly non-CNS manifestations) (8/13).
- b) Prevention of symptom progression (3/13).
- c) Marketing authorization of laronidase by the Brazilian National Health Surveillance Agency (2/13).
- d) Reversal of systemic involvement (1/13).
- e) Enrollment in a clinical trial of laronidase (1/13)
- f) Dignity, patient involvement in society (1/13)
- g) Studies have shown improvement in gait and respiratory symptoms (1/13)

Analysis of moral arguments found in medical reports (prescribers' moral arguments)

As described above, the clinical rationales for prescription of laronidase mentioned in physician reports were placed into empirical categories by order of importance (based on the most frequent arguments) and will be described in further detail below. It should be noted that, from a bioethical standpoint, the clinical rationales provided by physicians are moral—not merely technical—justifications, as will be discussed throughout this article.

The most prominent empirical categories of argument were:

- a) Aspects concerning the benefits of treatment, namely: the prevention, treatment, or reversal of symptoms or of the course of the disease (12/13); and
- b) Inexistence of other treatments. (10/13).

Another significant ethical argument advanced in most physician reports concerned the rarity of the condition (8/13).

We chose to define the following theoretical categories for discourse analysis purposes: the physician and the purpose of the practice of medicine; the physician as resource allocator; the physician and an ethical outlook on the patient.

The physician and the purpose of the practice of medicine

The Brazilian Code of Medical Ethics (Federal Board of Medicine Resolution 1931/2009)(Conselho Federal de Medicina 2009) sets forth:

“The aim of all care provided by a physician is the health of the human being, in the benefit of which [physicians] must act with utmost zeal and to the best of their professional ability” (Chapter I). “A physician has the right to recommend the adequate procedure for the patient, in observance of scientifically recognized practice and in compliance with the current legislation” (Chapter II).

Furthermore, chapter V, article 32 forbids physicians from:

“Failing to use all available, scientifically recognized means of diagnosis and treatment within reach in favor of the patient.”

This deontology-based code is the foremost guiding force of the practice of medicine, with an emphasis on the doctor–patient relationship. Its origins lie in the Hippocratic Oath and it is currently based on the principlist school of thought, which prioritizes knowledge and the medical treatment provided to patients. Its guidance is modeled after the principles of beneficence and nonmaleficence, with strong individualistic undertones based on physician and patient autonomy.

Nonmaleficence is the fundamental principle of the Hippocratic tradition of medical ethics, having its origin in the maxim:

“Above all [or first] do no harm” (*primum non nocere*).

Therefore, the minimum, mandatory moral requirement of the practice of medicine is refraining from harmful deeds, with the ultimate objective of providing benefit to the patient by taking positive actions to help others; according to Beauchamp & Childress (2001), therein lies the principle of beneficence. This principle, in turn, is associated with professional excellence: “I will use treatment to help the sick according to my ability and judgment, but I will never use it to injure or wrong them,” thus establishing the moral obligation of non-abandonment (the “rule of rescue”) (Jonsen 1986). The concept of non-abandonment is useful in the context of a patient who requires an orphan drug when this drug is considered the sole available treatment alternative for this patient population, as mentioned in physician reports.

Therefore, it is understandable and ethically defensible that the main arguments advanced by physicians in our sample were based on these principles. However, analysis of other principles and in light of the high cost of a treatment dispensed to only

a few patients, the principle of justice has the greatest potential for conflict with the tenets of traditional medical ethics (beneficence and nonmaleficence). On the basis of the doctor–patient relationship, when a physician prescribes a certain drug for a patient, he or she does so within the framework of an individual model of care, with no concern for the collective good, and in the pursuit of justice solely for the patient in question by focusing on his or her particular case. The canonical view of the patient encounter is thus maintained: the principle of beneficence, a doctor–patient relationship conceived as a relationship between close companions, and a caregiver–care recipient relationship of Hippocratic inspiration, particularly when the situation is life-threatening, with a personal involvement in the case based on giving and devotion (Durand 2005), unlike the view of the dimension of justice within the patient encounter, which is part of a broader context – the overall framework of health care distribution (Durand 2005). Hence, there is opposition between the rights of the individual patient and the collective good.

Rawls (2002) introduced the notion of the principle of justice as one of equity: individuals are different and, therefore, deserving of being treated differently and in a manner that will eliminate or mitigate inequity; in Rawls’s view, inequalities are just if they benefit the most disadvantaged. His theory takes into account the fundamental equality of people and the actual inequality of their needs, developing a compensatory view of justice in which the most disadvantaged are prioritized in order to establish equality in opportunities, so that individuals can, within their liberties, pursue their own concept of good.

Daniels (1996) extends Rawls’s theory to the issues of health care needs and distributive justice, whereby health facilities would be part of the group of basic institutions regulated fundamentally by the principle of fair equality in opportunities.

The onset of disease would constitute an essential restriction of individual opportunities, jeopardizing normal species functioning. Therefore, special treatment should be considered when inequalities are present. Nevertheless, Daniels notes, “*deciding which needs are to be met and what resources are to be devoted to doing so requires careful moral judgment*” (Daniels 1996).

Callahan (1990) maintains that equitable, sustainable medicine must set boundaries for the right to medical attention. The author raises the conflict-laden issue of resource allocation by discussing, among other topics, the reigning notion of infinite medical progress as a means of fulfilling equally infinite, individual health needs and wishes, with no limit to this provision of care. In failing to establish boundaries for the actual possibility of cure or improvement, this notion widens the gap between individuals and their potential demands on the health system, in what Callahan terms the *vertical gap of care*. This gap may manifest itself in a variety of ways, including the gap between patients with common diseases amenable to inexpensive treatment and those with rare diseases requiring more costly therapies. Within this context, if the aim of health care is to meet individual curative needs and thus ensure that each individual has a chance at “normal species functioning,” there is no logical choice other than accepting and bridging this gap, which would entail extraordinarily high costs. Hence, a wise society would know to limit its aspirations of and expenses related to life extension, restricting the *frontier of aging* and the *frontier of individual cure*.

Thus, the Hippocratic approach ultimately establishes a relationship of opposition between the rights of each patient and the collective good—that is, a conflict between patient benefits (beneficence as an individual right) and justice as a collective right, as the latter, at least in the field of health care, will necessarily carry the issue of

treatment cost and the ability of society to mobilize the resources required for meeting health needs fairly.

It should be stressed that economic objectives can come into conflict with ethics, particularly on analysis of actual cases and concerns with the individual, jeopardizing certain aspects of equity and distributive justice. From an economic standpoint, the criteria for distribution of health resources are efficiency, cost-effectiveness, and cost containment. These criteria are outlined by professionals (usually economists and administrators) within an ethics of distance, in which personal relationships simply do not come into play (Callahan 1990). These economic objectives are basically guided by the utilitarian principle of maximizing benefit: providing the greatest good to the greatest number of individuals, with a focus on highly prevalent diseases to the detriment of rare diseases, complex illnesses, and chronic conditions that are expensive to treat (Gericke et al. 2005; Dear et al. 2006). From an ethical standpoint, criteria focus on justice (fair resource allocation), equality, and equity (in this case, a concern with actual, concrete individuals) (Durand 2005).

Therefore, particularly as far as equity is concerned, physicians are very unlikely to use abstract principles—such as the principle of justice—as a guide when faced with the real and concrete needs of their patients (Fortes 2000). How can the demands of justice be reconciled with certain traditional viewpoints according to which the direct responsibility of physicians is to (with appropriate consent) do everything in their power to preserve the life and well-being of the patient?

The physician as resource allocator

In this context, the issue at hand is that physicians are acting as resource distributors. This gives rise to questions as to the moral authority of medical

professionals to make decisions on allocation and rationing of health resources (Syrett 2007).

Definitions of resource allocation may be described and elaborated on at three levels: macro, meso, and micro (Kottow 2000). “*Microdistribution is that which takes place during individualized acts of medicine*”—that is, during the patient encounter, when a variety of human and technical resources are employed to assist the patient, including criteria for indication of pharmacological treatment; an intersection between medical and managerial functions occurs at this level of resource allocation. This occurs within the context of “*a shift from fundamentalist ethics, based on absolute and decontextualized moral principles (beneficence and nonmaleficence), to an evolutionary ethics, based on prima facie contextualized principles (distributive justice)*” (Schramm 2000). However, one effect of leaving physicians in charge of resource allocation decisions at the micro level is cost-ineffective use (Daniels 1996). Leaving matters that are of societal interest entirely in the hands of physicians also “invites an intolerable variety of private standards” (Callahan 1990).

These considerations defy the traditional view of physicians as agents that can act unreservedly on behalf of their patients: “*This shift in perspective, understood from the standpoint of ethics, imposes a less unilateral view: justice, solidarity and, thus, economics are also a matter of medical responsibility*” (Durand 2005). In the current climate of cost-awareness, physicians are pressured to take economic considerations into account in their decision-making processes (Daniels 1996). This scenario could, however, reveal another issue—the pressure on physicians to reduce cost, which may ultimately jeopardize the quality of health care.

Therefore, the major issue remains of how to implement restrictions in such a way as to avoid disturbing (or cause the least disturbance to) the valuable principles of

the traditional outlook on medical responsibility (Daniels 1996). Engelhardt (2009) posits that physicians have an imperative to recapture their personal moral identity and inform society of human finitude, as well as a moral professional commitment to refrain from concealing resource limitations.

Resource rationing and moral pluralism

The rationing of health resources in environments or situations where these resources are scarce takes many forms. Of these, we will focus on implicit and explicit rationing. In implicit rationing, the decision-making process is not clear or overt, except to the decision-maker; in explicit rationing, the decision-making process is of public knowledge. A clear example of explicit rationing, which permits broad, genuine debate as to the provision or denial of a certain procedure or technology to a certain patient population, is the use of clinical protocols and practice guidelines (Syrett 2007). When resources are fewer than needs, priorities must be set and technical criteria must be developed to designate which individuals are to benefit from a given treatment. Objective medical and scientific criteria are preferable (Fortes 2000). Explicit decision-making would thus be a condition *sine qua non* for the exercise of legitimate authority; however, it may not be enough to legitimize this authority, as we will see below.

As resource allocator, the physician may make implicit rationing decisions “behind a veil of clinical judgment”; these are usually complied with, allow maintenance of the doctor–patient trust relationship, and permit patients “to make peace with their fate.” These disguised forms of rationing would thus be less likely to engender conflict from a political and social standpoint, and would permit maintenance of more stable social relations (Syrett 2007). This would not always be the case, however, as many physicians would grow increasingly reluctant to take responsibility

for decisions that should take place in the halls of government—not in the corridors of doctors’ offices—and should be made explicitly. Hence, these decisions should, a priori, be supported by public policies defining whether or not the drug should be prescribed (explicit mechanisms of resource rationing). Conversely, physicians have been burdened with the government’s “dirty business,” in an artifice employed by politicians to shift the blame of resource allocation to doctors, shirking their responsibilities for these decisions—which should, instead, depend on broad debate between the various segments of society (Syrett 2007).

On the other hand, when decisions regarding allocation shift to the meso and macro levels, thus requiring explicit rationing, conflict tends to increase. This is due to the fact that some individuals will inevitably be prioritized to the detriment of others, and this preference will often favor individuals whose needs are not as great as the needs of those excluded. This leads to confrontations between the government and the political process itself, characterized by tireless struggles—for and against budget increases, for instance. Patients who are denied benefits may file individual (and individualistic) claims based on their clinical needs and presumed rights. Thus, explicit rationing “is inevitably unstable,” as it leads to a significant clash between the ethical perspectives of different groups of individuals or corporations that do not share the same values and interests, as occurs in morally pluralist societies (Syrett 2007), which must face the challenge of a diversity of worldviews (Braz 2005; Syrett 2007).

In short, given the ethically plural nature of our society, in which acceptance of absolute values is fading, explicit resource rationing strategies may become more socially controversial than forms of implicit rationing and may often be incompatible with principles and values such as individuality and solidarity (Fortes 2000). This societal pluralism means that the legitimacy of the moral authority of decision-makers

will be challenged; therefore, the instability of such explicit resource rationing strategies will have to be minimized (Syrett 2007). Hence, the process of decision-making for allocation of health resources should leave room for stakeholders who play an important role in these decisions—namely, physicians, patients, administrators, and legislators (Callahan 1990).

The physician and an ethical outlook on the patient

Another aspect that stood out in the medical reports analyzed in our sample is that most prescribers cited the rarity of the disease as a rationale for securing treatment. This gives rise to at least two questions:

Should we value rarity and treat these patients differently? Should we allocate resources differently, that is, so as to privilege adoption of medical technologies for patients who require orphan drug treatment?

The answer to the first question would be “no.” Bearing in mind the teachings of medicine and the Hippocratic Oath, physicians are not allowed to distinguish between who should receive superior or inferior treatment; all patients must be treated equitably, that is, according to their needs.

As far as the second question is concerned, the modern decision-making process for adoption of new health technologies, known as health technology assessment (HTA), is built upon the tenets of evidence-based medicine (EBM) and based on criteria of efficacy, safety, cost-effectiveness and financial impact. HTA findings are considered an important input for decision-making processes pertaining to drug regulation and development of clinical practice guidelines (Novaes 2000; Williams and Cookson 2006). If one were to use these criteria and value the rarity of the disease, the methodological challenges inherent to development of evidence in populations of

patients with orphan diseases mean that HTA methods would not only have to deal with lower levels of evidence available to support the use of orphan drugs, but would also maintain the use of lower standards of evidence for assessment of these drugs. It should be stressed that these considerations do not “alleviate the moral obligation of orphan drug manufacturers” to search for robust scientific evidence and attempt to reduce the cost of these drugs, thus making them more affordable, particularly to the populations of countries with universal health care and developing nations (Schlander and Beck 2009).

Some believe valuing rarity would be unsustainable and incompatible with the principles of equity and distributive justice, as, in a resource-limited setting, this would preclude access to more efficient, cost-effective therapies by a greater number of patients with more prevalent diseases, place a heavy financial burden on health systems, and value less highly the health of individuals who do not have a rare disease (McCabe et al. 2005). Other authors, however, believe that standard methods for economic assessment may not provide an adequate picture of societal preferences for the treatment of serious or life-threatening rare disorders. Other values of relevance to the decision-making process, which should be part of any discussion on resource allocation in health, include equity, equality, need, precedent, and solidarity (Drummond et al. 2009).

Thus arises the matter of how far aspects of cost and cost-effectiveness should be used to guide decision-making processes for allocation of health resources, and of whether it would be fair for individuals to be judged solely on how cost-effective their health gains would be (Sheehan 2005). Daniels (1996) rejects the notion that healthcare is of particular importance merely because it reduces pain and suffering and thus increases utility. As there is no way to quantify or morally judge the comparative advantages of meeting different needs or individual requirements, these technical analyses would tend to fail (Callahan 1990). To certain authors, “the fundamental issue

[...] is neither ‘should we value rarity?’, nor ‘should we consider some kind of ‘symbolic value’ and provide care that is cost ineffective according to a quasi-utilitarian theoretic framework’; rather it is – [...] reject[ing] utilitarian distribution-indifference – to take the distinction between persons adequately serious” (Schlander and Beck 2009).

Hence, in this case, the severity of the disease rather than its rarity should be taken into account; resource allocation should prioritize care actions meant to prevent, cure, or offset the health needs associated with the greatest impact on the normal range of opportunities—that is, those most likely to restrict individual opportunities. Therefore, there ought to be public coverage of services designed to meet the health needs of children and newborns with congenital defects (Daniels 1996).

Conclusions

We agree that the *“bioethical dilemma of microallocation of limited resources in health care is present and is difficult to solve in a morally pluralistic society”* (Fortes 2000).

After analyzing and classifying the arguments advanced by prescribers to justify the use of laronidase, provided through litigation, we must stress the importance of physicians in these resource allocation decisions: the technical arguments used by physicians were all of an ethical nature. The essentially Hippocratic and principlistic Brazilian Code of Medical Ethics instructs physicians of their duties, but it tends to steer clear of the principle of justice, placing in opposition the rights of the individual patient and the common good within the overall framework of fair distribution of health care.

On analysis of the conflicts between beneficence and distributive justice, we realized that the example of laronidase invites reflection on physicians’ obligations toward caring for individual patients versus having the interests of society as a whole at

heart. Physicians who prescribe a drug even if it must be obtained through litigation do so in their patient's best interest, regardless of the presence or absence of any public policies that legitimize the patient's need. On analysis of the purely technical issues of technology incorporation, these appear to distance themselves from daily medical practice. Decisions pertaining to orphan drug funding should thus take into account the severity of the disease, the urgency of each case, the suffering patients must endure and the benefit of treatment, however small, in addition to cost-effectiveness issues, which are hardly sensitive to this context (Schlander and Beck 2009).

There remains the issue of reconciling the care-related and managerial aspects of the practice of medicine in a responsible manner.

We believe that implicit and explicit forms of resource rationing in health care should be assessed and discussed jointly, whereas in practice, these are implemented as a continuum, as they belong not only in the doctor's office but in the public arena of discussion, where decisions are susceptible to contestation, interest group lobbying, strategizing and manipulation, which constitute "systemic challenges" of what is "inescapably a political process" (Syrett 2007) society can no longer avoid.

Brazil must develop an orphan drug policy with clear criteria for funding and granting access to these medications, as other countries have already done. The growing number of orphan drugs made available on the market over the past decade makes this an even more pressing need (Hughes et al. 2005).

However, Brazilian society has been slow to meet these needs, and public policy decisions have provided little room for genuine debate among all segments of society as an exercise in democracy.

References

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Glossário da Anvisa. Disponível em: http://e-glossario.bvs.br/glossary/public/scripts/php/page_search.php. (Acesso em: 16 ago. 2011).

Atienza M. Bioética, derecho y argumentación. Bogotá: Editorial Temis; 2004.

Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Boy RB, Krug, et al. Demandas judiciais em saúde: o exemplo da laronidase para o tratamento da Mucopolissacaridose tipo I. Anais do VI Congresso Brasileiro de Triagem Neonatal, XXII Congresso Brasileiro de Genética Médica, 07-10 set. 2010. Salvador: SBGM; 2010.

Boy R, Schwartz IVD, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, et al. Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type. *J Med Ethics* 2011; 37:233-9.

Braz, M. Bioética, proteção e diversidade moral: quem protege quem e contra o quê na ausência de um referencial comum. In: Schramm FR, Rego S, Braz M, Palácios M, eds. Bioética, riscos e proteção. Rio de Janeiro: UFRJ/FIOCRUZ; 2005.

Callahan D. What kind of life: the limits of medical progress. New York: Simon & Schuster; 1990.

Cassel EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med* 1982; 306(11):639-645.

Conselho Federal de Medicina (Brasil). Código de Ética Médica. Resolução CFM 1931/2009. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=9&Itemid=122.

Daniels N. Justice and justification: reflexive equilibrium in theory and practice. New York: Cambridge University Press; 1996.

Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Pharmacol* 2006;62 (3):264-71.

Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007; 23:36-42.

Durand G. Introduction générale à la bioéthique: histoire, concepts et outils. Ville St-Laurent: Fides; 2005.

Engelhardt, H. T. Ética médica, códigos de ética médica e bioética. Rev Bioetica 2009; 17: 355-361.

European Medicines Agency (EMA). Rare disease designation Laronidase. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphan_s/2009/11/human_orphan_000050.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (Acesso 13 jan. 2011).

Fortes PAC. Critérios éticos em microalocação de escassos recursos em saúde. In: Barchifontaine CP, Pessini L, editores. Bioética: alguns desafios. São Paulo: Loyola; 2000:175- .

Gericke, C. A., A. Riesberg, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. J Med Ethics 2005; 31(3): 164-168.

Hughes DA, Tunnage B, et al. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? QJM 2005; 98(11): 829-836.

Jonsen AR. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. Law Med Health Care 1986; 14(3-4):172-174.

Kottow M. Bioética e política de recursos em saúde. In: Garrafa V,S. I. Costa SI, editores. A bioética no século XXI. Brasília: Editora Universidade de Brasília; 2000.

McCabe C, Claxton K, et al. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? BMJ 2005; 331(7523):1016-1019.

Minayo MCSouza. O desafio do conhecimento. pesquisa qualitativa em saúde. São Paulo: Hucitec; 1983.

Neufeld EJ, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001.

Novaes HM. Evaluation of health programs, services and technologies. Rev Saúde Publica 2000; 34(5): 547-549.

Rawls J. Uma teoria da justiça. São Paulo: Martins Fontes; 1997.

Ribeiro CDM. Os que nascem em processo de morrer e outros recém-nascidos: escolhas trágicas no início da vida. "Cultura dos limites", justiça sanitária e alocação de recursos: argumentações racionais acerca dos conflitos morais em medicina intensiva neonatal, do ponto de vista dos profissionais intensivistas. Tese [Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz; 2003.

Schlander M, Beck M. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. Curr Med Res Opin 2009; 25(5): 1285-1293.

Schramm FR. A difícil dialética entre economia e ética. Rev Bras Edu Med 2000; 24(1):77-81.

Sheehan M. Orphan drugs and the NHS: fairness in health care entails more than cost effectiveness. BMJ 2005; 331(7525): 1144-1145.

Syrett, K. Law, legitimacy and rationing of health care: a contextual and comparative perspective. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.

US Food and Drug Administration. Developing products for rare diseases and conditions. Disponível em: <http://www.fda.gov/orphan/index.htm>. (Acesso em: 16 ago. 2011).

Williams, A. H., and R. A. Cookson. Equity-efficiency trade-offs in health technology assessment. Int J Technol Assess Health Care 2006; 22(1): 1-9.

Table 1. Distribution of reports by prescriber, specialty, state of origin, and provenance of prescription.

Physician	Specialty	State	No. reports / opinions	Provenance of prescription
A	Geneticist	RS	07	UHS*
B	Pediatrician	PR	01	Private practice
C	Hematologist	PR	01	Private practice
D	Cardiologist	GO	01	Private practice
E	Geneticist	BA	02	UHS*
F	Geneticist	RJ	01	UHS**

*University hospital; **Center of reference.

CAPÍTULO IV – CONCLUSÕES

Ao buscarmos discutir os conflitos bioéticos associados ao acesso e à alocação de recursos para medicamentos órfãos no Brasil, em que pese a ausência de uma política farmacêutica para tal, procuramos inicialmente identificar no país os pacientes com MPS I, tornando visíveis dados concretos para análise. Observamos que são pacientes pertencentes a uma faixa maior de vulnerabilidade, qual seja, pediátricos e provavelmente possuidores das formas mais graves da doença.

Acrescido do dado obtido de que a via principal do acesso ao tratamento medicamentoso estava associada à judicialização, permitiu-nos inferir que existe a necessidade do governo brasileiro de estabelecer uma política pública de financiamento e acesso a medicamentos para o tratamento de doenças raras, em que pese o desafio e as tensões existentes entre políticas públicas universalistas igualitárias versus focalizadoras, evitando-se a “tirania das maiorias” e permitindo que pacientes que apresentam uma restrição fundamental na oportunidade individual, possam ser contemplados com oportunidades equitativas.

Ao caracterizamos os argumentos obtidos na análise dos processos judiciais nas suas esferas médicas, constitucionais e econômicas os dados passaram a configurar justificativa substancial para uma elaboração teórica mais aprofundada acerca dos argumentos que permearam a prescrição, o acesso ou a negativa ao medicamento órfão pleiteado. Observamos a necessidade de trazer à tona a questão da transparência acerca das tomadas de decisões alocativas em saúde, especialmente em situações de escassez, visto que o critério de publicidade é uma dimensão ética do processo político,

de acordo com os critérios definidos por Daniels & Sabin (2008) como *accountability for reasonableness*. Na ausência desta “prestação de contas pela razoabilidade de decisões políticas governamentais”, tem cabido aos juízes determinarem o acesso ao medicamento em todas as liminares dos processos analisados.

Por fim, ao caracterizarmos as justificativas médicas para a prescrição da laronidase, contidas nos laudos médicos que favoreceram o acesso a este medicamento órfão por via judicial, percebemos que tais justificativas não somente foram técnicas mas também justificativas morais. A análise destes argumentos produziu uma reflexão voltada para conflitos éticos associados às práticas alocativas em saúde, a nível individual, em que pese a relação médico-paciente e o princípio da beneficência; e a nível coletivo, em que pesem os princípios da justiça distributiva. Observamos que o financiamento público de medicamentos órfãos, a exemplo da laronidase, representa desta forma, um claro conflito entre nossas obrigações com os pacientes individualmente versus com a sociedade como um todo. Ao valorizarmos a raridade e a gravidade da condição em detrimento de doenças mais comuns, apontamos para o princípio da diferença como um mecanismo compensatório de justiça.

Diante da natureza eticamente plural da sociedade, em que pese a participação dos médicos nas decisões alocativas de forma conscienciosa e ao mesmo tempo a necessidade de desenvolvimento de políticas focalizadoras, concluímos que faz-se necessária a interação entre as formas de racionamento implícito e explícito nos processos alocativos de recursos em saúde num *continuum*. E é premente a necessidade da expansão desta última forma de

racionamento, qual seja, a de racionamento explícito, como exercício ético, transparente, dos processos deliberativos democráticos das políticas de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: INTRODUÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS E CONCLUSÃO

Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Rio de Janeiro: Record; 2007.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Glossário da Anvisa. Disponível em: http://eglossario.bvs.br/glossary/public/scripts/php/page_search.php?lang¼&letter¼M (Acesso em: 15 dez. 2007).

Barbano D. Política Nacional de Assistência Farmacêutica. In: Pesquisa para Saúde; 22-24 out. 2007. Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2007.

Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. New York: Oxford University Press; 1979.

Beck M. Therapy for lysosomal storage disorders. Life 2010; 62(1):33-40.

Boy R, Schramm FR. Bioética da proteção e o tratamento de doenças genéticas raras: o caso das doenças lisossomais. Cad. Saúde Pública 2009; 25(6):1267-1284.

Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado, 1988. Promulgada em 5 out. 1988. Título VIII, capítulo II, seção II – “Da Saúde”. <http://www.culturabrasil.pro.br/constituicao.htm>. (Acesso em: 20 abr. 2008).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria SAS nº. 50, de 21 de junho de 1995. Inclui na relação de medicamentos excepcionais o medicamento Alglucerase.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916. Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, 10 nov. 1998; 215-E(Seção 1):18-22.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº. 2305 de 19 de dezembro de 2001. Aprova o Protocolo de Indicação de Tratamento Clínico da osteogenesis imperfecta com pamidronato dissódico no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria SAS n. 449, de 08 de julho de 2002. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas- doença de Gaucher - Imiglucerase. Diário Oficial da União 9 jul. 2002b.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.577. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União 27 out. 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada nº 28, de 26 jun. 2000. Disponível em: http://www.ans.gov.br/texto_lei.php?id=387

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria do Estado, Ciência, Tecnologia e Ensino Superior. XII Reunião do Conselho Paranaense de Ciência e Tecnologia-CCT-Paraná, 13 mar. 2007. Disponível em: http://www.seti.gov.br/UGF/cct/CCT_previsao_2007_ultima.doc (acesso em: 29 mar. 2007).

Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada n° 16. Diário Oficial da União 2008a.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 1869, de 4 set. 2008. Diário Oficial da União 05 set. 2008b.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 2981, de 26 nov. 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União 2009.

Callahan D. What kind of life: the limits of medical progress. New York: Simon & Schuster; 1990.

Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH). Disponível em: http://www.cadth.ca/index.php/en/cdr/search?status=all&order_field=drug_name&keywords=laronidase (Acesso em: 26 fev. 2010).

Chieffi AL & Barata RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. Cad. Saúde Pública;2009 25(8):1839-1849

Cogan J, Philips J. Inherited Defects in Growth Hormone Synthesis and Action. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:4159-4180.

Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, Waello A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. Health Technology Assessment 2006a; 10(24):1-149.

Connock M, Juarez-Garcia A, Few E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies of fabry disease and Mucopolysaccharidosis type I. Health Technology Assessment 2006b; 10(20):1-130.

Cullota V, Gitlin J. Disorders of copper transport. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3105-3126.

Daniels N. Health-care needs and distributive justice. In: Daniels N. Justice and justification: reflexive equilibrium in theory and practice. New York: Cambridge University Press; 1996:179-207.

Daniels N, Sabin JE. Accountability for reasonableness. In: Daniels N, Sabin JE. Setting limits fairly. New York: Oxford University Press; 2008:43-66.

Dear JW, LilitkarntakulP, Webb D. Are rare diseases still orphans or happily adopted? Br J Pharmacol 2006; 62(3):264-71.

Drugs for rare diseases: mixed assessment in Europe. Prescrire Int 2007: 36-42.

Engelhardt Jr HT. Ética médica, códigos de ética médica e bioética. Rev Bioetica 2009; 17:355-361.

Fabrini F. Justiça manda saúde pagar remédios em falta. Jornal O Globo de 15 nov. 2009, pag.8.

First H, Hurt J, editors. Oxford desk reference clinical genetics. Oxford: Oxford University Press; 2005: 708

Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/orphan/index.htm> (Acesso em: 28 dez. 2007).

Gericke CA, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. J Med Ethics 2005; 31:164-168.

Giugliani R, Schwartz IV, Federhen A, Rafaelli CL, Lapagesse Pinto L, et al. Rede MPS Brasil: uma iniciativa para promover o diagnóstico e facilitar o manejo das mucopolissacaridoses no Brasil. Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica, 31 maio-03 jun. 2006, Guarujá, SP. São Paulo: SBGC; 2006:28.

Horovitz DDG. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil-propostas para estruturação e integração da abordagem no sistema de saúde. Tese [Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2003.

Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases:do they deserve special status for funding?. QJM 2005; 98(11):829-836.

Joppi R, Bertele V, Garatinni S. Orphan drugs development is progressing too slowly. Br J Clin Pharmacol 2006; 661(36):355-60.

Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281(3):249-54.

Meikle PJ, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage:current issues and approaches. Current Medical Literature 2005; 5(3):41-8.

Messeder AM, Osório-de-Castro CG, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia de acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. Cad. Saúde Pública 2005; 21(2):525-534.

Minayo MCS. O Desafio do conhecimento. Pesquisa qualitativa em saúde. Rio de Janeiro: Hucitec; 1993.

Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006; 8(8):465-473.

Muñoz-Rojas V, Bay L, Sanchez L, van Kuijk M, Ospina S, Cabello JF, Martins AM. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inher Metab Dis*. 2011; 34(5):1029-1037.

Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-3452.

Rawls J. *Uma teoria da justiça*. São Paulo: Martins Fontes; 1997.

Ribeiro CDM. Os que nascem em processo de morrer e outros recém-nascidos: escolhas trágicas no início da vida. "Cultura dos limites", Justiça sanitária e alocação de recursos: argumentações racionais acerca dos conflitos morais em medicina intensiva neonatal, do ponto de vista dos profissionais intensivistas. Tese [Doutorado] Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz; 2003.

Schwartz IVD, Huve, F, Artigalás O, Broilo F, [Matte U](#), Leistnersegal S, et al. Mucopolissacaridoses no Brasil: características epidemiológicas antes da rede MPS Brasil. *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Genética Clínica*; 2006:50.

Schwartz IVD, comunicação pessoal, 2009.

Schramm FR. A difícil dialética entre economia e ética. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 2000; 24(1):77-8.

Serapioni M. Métodos qualitativos e quantitativos na pesquisa social em saúde algumas estratégias para integração. *Ciê. Saúde Coletiva* 2005; 5(1):187-192.

Vallinder T, Tate C. *The global expansion of judicial power: the judicialization of politics*. New York: New York University; 1995.

Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J. Inher Metab Dis*. 2006;29 (2-3):442-447.

Wraith JE, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *Biodrugs* 2005;19:1-7.

Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xué Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients Who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007;120(1):e37-46.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DOS ARTIGOS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº 16, de 13 de março de 2008. Diário Oficial da União 2008 mar 14; Sect. I:38.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Glossário da Anvisa. Disponível em: http://e-glossario.bvs.br/glossary/public/scripts/php/page_search.php. (Acesso em: 16 ago. 2011).

Antonelli PA. Os limites do Judiciário. O Globo. 03 maio 2011. Opinião, p. 7.

Atienza M. Bioética, derecho y argumentación. Bogotá: Editorial Temis; 2004.

Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Oxford: Oxford University Press; 2001.

Beauchamp TL, Childress JF. Beneficence. In: Beauchamp TL, Childress JF, editors. Principles of biomedical ethics. Oxford: Oxford University Press; 2001:165-224.

Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects. Mol Genet Metab 2006; 88:208-15.

Biehl J, Petryna A, Gertner A, Amon J, Picon PD. Judicialisation of the right to health in Brazil. Lancet 2009; 373:2182-4.

Boy RB, Krug, B, Santana-da-Silva L, Steiner C, Acosta A, Ribeiro E, Galera F, Braz AB, Braz M, Schwartz Ida. Demandas judiciais em saúde: o exemplo da laronidase para o tratamento da Mucopolissacaridose tipo I. In: Anais do VI Congresso Brasileiro de Triagem Neonatal, XXII Congresso Brasileiro de Genética Médica, 07-10 set. 2010. Salvador: SBGM; 2010.

Boy R, Schwartz IVD, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, [Ribeiro EM](#), [Galera MF](#), [Leivas PG](#), [Braz M](#). Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type. J Med Ethics 2011; 37:233-9.

Braz M. Bioética, proteção e diversidade moral: quem protege quem e contra o quê na ausência de um referencial comum. In: Schramm FR, Rego S, Braz M, Palácios M, editores. Bioética, riscos e proteção. Rio de Janeiro: UFRJ; FIOCRUZ; 2005.

Brasil. Constituição (1988). Título VIII, capítulo II, seção II, "Da Saúde".

Brasil Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 251, de 07 de agosto de 1997. Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde; 1997. Disponível em:

<http://www.datasus.gov.br/conselho/resol97/res25197.htm>. (Acesso em: 15 dez. 2010).

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM 3.916/98, de 30 de outubro de 1998. Brasília: Ministério da Saúde; 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/3916_98.htm. Acesso em: 10 de junho de 2011.

Callahan D. What kind of life: the limits of medical progress. New York: Simon & Schuster; 1990.

Cassel EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med* 1982; 306(11):639-645.

Cézar DO. Obrigação do fornecimento do medicamento após a conclusão de pesquisa. Tese [Doutorado]. Porto Alegre: Faculdade de Direito, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.

Chieffi AL, Barata RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:1839-49.

Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123:229-40.

Código de Ética Médica (Brasil). Resolução CFM no. 1931/2000. D.O.U 24 set. 2009

Connock M, Juarez-Garcia A, Few E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-194.

Conselho Federal de Medicina (Brasil). Código de Ética Médica. Resolução CFM 1931/2009. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=9&Itemid=122.

Daniels N. Justice and justification: reflexive equilibrium in theory and practice. New York: Cambridge University Press; 1996.

Daniels N, Sabin JE. Accountability for reasonableness. In: Daniels N, Sabin JE, editors. *Setting limits fairly*. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2008:52-53.

Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Pharmacol* 2006;62 (3):264-71.

Diniz D. Rationing the Access to high cost medicines in developing countries. *Developing World Bioethics* 2009; 9(2):ii-iii.

Diniz D. Processo de Audiência pública. Disponível em: [HTTP://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processoAudienciaPublicaSaude/anexo/Debora_Diniz.pdf](http://www.stf.jus.br/arquivo/cms/processoAudienciaPublicaSaude/anexo/Debora_Diniz.pdf). (Acesso em: 08 jun. 2011)

[Drummond M](#), [Evans B](#), [LeLorier J](#), [Karakiewicz P](#), [Martin D](#), [Tugwell P](#), [MacLeod S](#). . Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases--a case study in oncology. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16(2): e273-281; discussion e282-274.

Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007; 23:36-42.

Durand G. Introduction générale à la bioéthique: histoire, concepts et outils. Ville St-Laurent: Fides; 2005.

European Medicines Agency (EMA). Rare disease designation Laronidase. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphan_s/2009/11/human_orphan_000050.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b (Acesso em: 13 jan. 2011).

Engelhardt, H. T. Ética médica, códigos de ética médica e bioética. *Rev Bioetica* 2009; 17:355-361.

Ferraz OLM. The right to health in the courts of Brazil: worsening health inequities? *Health Hum Rights* 2009; 11:33-45.

Figueiredo TA, Pepe VLE, Osorio-de-Castro CGS. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. *Physis* 2010; 20:101-18.

Fortes PAC. Critérios éticos em microalocação de escassos recursos em saúde. In: Barchifontaine CP, Pessini L, editores. *Bioética: alguns desafios*. São Paulo: Loyola; 2000:175.

Gericke, C. A., A. Riesberg, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics* 2005; 31(3):164-168.

Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica* 2008; 23:198-206.

Horovitz DD. Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: proposta para estruturação e integração da abordagem no sistema de saúde. Tese [Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2003.

Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM* 2005; 98(11): 829-836.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Contagem da população 2007*. Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/contagem.pdf> (Acesso 15/Jan/2009).

Jonsen AR. Bentham in a box: technology assessment and health care allocation. *Law Med Health Care* 1986; 14(3-4):172-174.

Kakkis E, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344:182-8.

Kottow M. Bioética e política de recursos em saúde. In: Garrafa VSI, Costa SI, editores. *A bioética no século XXI*. Brasília: Editora Universidade de Brasília; 2000.

McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331(7523):1016-1019.

Meikle PJ, Hopwood JJ. Newborn screening for lysosomal storage: current issues and approaches. *Current Medical Literature* 2005; 5:41-8.

Messeder AM, Osório-de-Castro CGS, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica* 2005; 21:525-34.

Messina C, Rampazzo A, Cesaro S, [Monciotti C](#), et al. Eighteen-year follow-up of the first Italian MPSI patient treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:905-6.

Miles KAC, Packer C, Stevens A. Quantifying emerging drugs for very rare conditions. *QJM* 2007; 100:291-5.

Minayo MCS. *O desafio do conhecimento. pesquisa qualitativa em saúde*. São Paulo: Hucitec; 1983.

Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:24.

Neufeld EJ, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001.

Novaes HM. Evaluation of health programs, services and technologies. *Rev Saúde Publica* 2000; 34(5): 547-549.

Pastores GM, Arn P, Beck M, Clark JTR, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007; 91:37-47.

Peddecord KM. The medical technologist and evaluation of health technologies. *Am J Med Technol* 1980; 46:30-2.

Pepe VLE, organizadora. Manual indicadores de avaliação e monitoramento das demandas judiciais de medicamentos. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2011. Disponível em: http://www4.ensp.fiocruz.br/biblioteca/dados/txt_975659982.pdf. (Acesso em: 10 jun. 2011).

Picon P, Prolla P, Amaral K, Beutler E, Zimran A. Doença de Gaucher. In: Picon P, Beltrame A, editores. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2002:217-34.

Raftery JP. Paying for costly pharmaceuticals: regulation of new drugs in Australia, England and New Zealand. *Med J Aust* 2008; 188:26-8.

Rawls J. *Uma teoria da justiça*. São Paulo: Martins Fontes; 1997.

Ribeiro CDM. Os que nascem em processo de morrer e outros recém-nascidos: escolhas trágicas no início da vida. “Cultura dos limites”, justiça sanitária e alocação de recursos: argumentações racionais acerca dos conflitos morais em medicina intensiva neonatal, do ponto de vista dos profissionais intensivistas. Tese [Doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz; 2003.

Scheffer M. Judicialização e incorporação de tecnologias: o caso dos medicamentos para tratamento da AIDS no Sistema Único de Saúde. In: Keinert TMM, de Paula SHB, Bonfim JRA, organizadores. *As ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde*. São Paulo: Instituto de Saúde; 2009:131.

Schlander M, Beck M. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5): 1285-1293.

Schramm FR. A difícil dialética entre economia e ética. *Rev Bras Edu Med* 2000; 24(1):77-81.

Schwartz I, Martins TF, Federhen A. A Rede MPS faz quatro anos: um panorama geral sobre a epidemiologia das MPS no Brasil. *Anais do XX Congresso Brasileiro de Genética Médica*; 2008:21.

Sen A. *Desenvolvimento como liberdade*. São Paulo: Companhia das Letras; 2000:10.

Sheehan M. Orphan drugs and the NHS: fairness in health care entails more than cost effectiveness. *BMJ* 2005; 331(7525): 1144-1145.

Sifuentes M, Doroshov R, Hoff R, Mason G, Walot I, Diament M, et al. A follow-up study of MPSI patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007; 90:171-80.

- Singer P. *Vida ética*. Rio de Janeiro. Ediouro, 2002.
- Stolk P, Willemen MJC, Leufkens HGM. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ* 2006; 84:745-51.
- Syrett, K. *Law, legitimacy and rationing of health care: a contextual and comparative perspective*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
- Tocqueville A. *A democracia na América*. São Paulo: Abril; 1985:240.
- US Food and Drug Administration. Developing products for rare diseases and conditions. Disponível em: <http://www.fda.gov/orphan/index.htm>. (Acesso em: 16 ago. 2011).
- Vallinder T, Tate CN. *The global expansion of judicial power: the judicialization of politics*. New York: New York University; 1995.
- Vieira FS, Zucchi P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. *Rev Saúde Pública* 2007; 41(2):214-22.
- Vieira FS. Ações judiciais e direito à saúde: reflexão sobre a observância aos princípios do SUS. *Rev Saude Publica* 2008; 42:365-9.
- Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A* 2008; 146A:1741-7.
- Williams AH, Cookson RA. Equity-efficiency trade-offs in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(1): 1-9.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatrics* 2004; 104:581-8.
- Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs* 2005; 19:1-7.
- Wraith JE. Limitations of enzyme replacement therapy: current and future. *J Metab Inherited Dis* 2006; 29:442-7.
- Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years; results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007;120:37-46.

Anexo 1 – Instrumento de coleta de dados epidemiológicos e de acesso ao tratamento juntos aos médicos, instituições de saúde e organizações não governamentais

Data de preenchimento: _____

Responsável: _____

Paciente (coloque apenas iniciais): _____

Data de Nascimento: _____

Sexo: _____

Naturalidade: _____

Estado onde faz acompanhamento clínico: _____

Peso atual: _____

Diagnóstico bioquímico confirmado de:

- () Doença de Fabry
- () Mucopolissacaridose tipo I

TRATAMENTO ATUAL:

-Recebe algum tratamento específico, NO MOMENTO:

- () não
- () sim. Qual (data de início e, se terapia de reposição enzimática, citar o nome do produto)?

-Este tratamento, **inicialmente**, foi financiado por:

- estudo clínico fase II
- estudo clínico fase III
- estudo clínico pós-comercialização
- acesso expandido (financiado pela indústria farmacêutica)
- ordem judicial (réu: governo estadual)
- financiado pelo governo estadual, sem necessidade de ordem judicial
- União, sem necessidade de ordem judicial
- outro:

-Este tratamento, atualmente, é financiado por:

- estudo clínico fase II
- estudo clínico fase III
- estudo clínico pós-comercialização
- acesso expandido (financiado pela indústria farmacêutica)
- ordem judicial (réu: governo estadual)
- ordem judicial (réu: governo federal)
- financiado pelo governo estadual, sem necessidade de ordem judicial
- União, sem necessidade de ordem judicial
- outro:

TRATAMENTO PRÉVIO (não se refere ao tratamento descrito anteriormente):

-Recebeu algum tratamento específico, NO PASSADO:

- não
- sim. Qual (data de início e término; se terapia de reposição enzimática, citar o nome do produto)?

-Este tratamento foi financiado por:

- estudo clínico fase II
 - estudo clínico fase III
 - estudo clínico pós-comercialização
 - acesso expandido (financiado pela indústria farmacêutica)
 - ordem judicial (réu: governo estadual)
 - ordem judicial (réu: governo federal)
 - financiado pelo governo estadual, sem necessidade de ordem judicial
 - outro:
-
-

*Esta ficha deve ser enviada, após o seu preenchimento, para a Dra. Raquel Boy
via correios para :Praia de Botafogo 528 bl.b apto. 1202 – Cep 22.250-040 – Rio de
Janeiro – RJ ou via fax: 21- 2542-1626*

Guarde o original com você e envie uma fotocópia Muito obrigada.

Anexo 2 – Instrumento de coleta de dados epidemiológicos e de acesso ao tratamento junto ao DAF

Por favor, preencher as informações abaixo para todos os pacientes com Doença de Fabry e Mucopolissacaridose tipo I que estão recebendo Terapia de Reposição Enzimática financiada pelo Governo Estadual/Secretaria Estadual de Saúde (uma ficha para cada paciente).

Data de preenchimento: _____

Responsável: _____

Paciente (coloque apenas iniciais): _____

Data de Nascimento: _____

Sexo: _____

Naturalidade: _____

Estado: _____

Peso atual (se informação disponível): _____

Diagnóstico bioquímico confirmado de:

- () Doença de Fabry
- () Mucopolissacaridose tipo I

TRATAMENTO ATUAL:

() Laronidase (nome comercial: Aldurazyme).

Dose: _____

() Agalsidase alfa (nome comercial: Replagal)

Dose: _____

() Agalsidase beta (nome comercial: Fabrazyme)

Dose: _____

Esta ficha deve ser enviada, após o seu preenchimento, aos cuidados da Dra. Odete Gialdi (DAF/SCTIE-Ministério da Saúde) pelo fax(61) 3315-3362 ou e-mail: odete@saude.gov.br. Solicitamos a devolução da mesma, impreterivelmente, até 30 de setembro de 2008.

Anexo 3 – Instrumento de coleta de dados dos processos judiciais analisados

Data de preenchimento: _____

Responsável: _____

I – DADOS DO DEMANDANTE / PRESCRIÇÃO (se houver mais de um demandante, as informações abaixo deverão ser preenchidas para cada um dos demandantes; utilizar folhas anexas):

DEMANDANTE número _____:

Identificação (coloque apenas iniciais): _____

Idade: () menos de 12 anos () 12 - 18 anos
() 19-30 anos () 31 - 45 anos
() 46 - 65 anos () >65 anos
() não informada

Classificação: () criança () adulto

Sexo: () Masculino () Feminino

Estado Civil: () casado () solteiro () viúvo () divorciado

Profissão: _____

Código do Imposto de Renda: () _____

Escolaridade: _____

Naturalidade (cidade/estado): _____

Domicílio atual (cidade/estado): _____

Situação sócio-econômica: () empregado () desempregado
() pobre () não pobre

Renda mensal bruta total na unidade familiar em salários-mínimos: _____

Peso do demandante é informado? () Sim _____ kg () Não

Confirmação laboratorial de MPS I está anexada ao pedido?

() Sim () Não

Data da prescrição: _____

() receituário SUS () receituário particular () não apresentou receita

Especialidade médico prescritor: _____

Medicamento prescrito (informar se dose mensal, quinzenal ou semanal):

() Laronidase. Dose: _____

() Alfagalsidase. Dose: _____

() Betagalsidase. Dose: _____

() Prescrição não se encontra anexada ao processo

Medicamento se encontra em alguma lista? Qual?

Justificativa clínica/médica da prescrição:

() risco de morte

- melhora da qualidade de vida
- aumento da sobrevida
- ausência de outras formas de tratamento;
- existência de ensaio clínico fase III randomizado contra placebo envolvendo o medicamento solicitado
- outros:

Prescrição vinculada à instituição universitária?
 Sim Não

II – DADOS DOS PROCESSOS

Solicitação: Medicamento somente
 Medicamento + outros (citar abaixo)

Valor estimado da solicitação, conforme inicial (especificar moeda):
_____ anual semestral mensal

Tratamento solicitado: via processo administrativo
 via processo judicial
 ambos

Litisconsórcio: Ativo: _____ (número de demandantes)
Passivo: União
 Estado do Rio Grande do Sul
 Município
 outro:

PROCESSO ADMINISTRATIVO:

Data de abertura do processo: _____

Data do parecer (consultor médico): _____

Especialidade do parecerista: _____

Parecer: favorável
 desfavorável

Argumentação: presença/ausência de evidência sobre melhora qualidade de vida
 presença/ausência de evidência sobre aumento da sobrevida

- presença/ausência de ensaio clínico fase III randomizado contra placebo envolvendo o medicamento solicitado
 - uso racional de medicamentos
 - presença/ausência registro ANVISA
 - presença/ausência em listas de medicamentos dispensados
 - presença/ausência de protocolos do Ministério da Saúde
 - presença/ausência de risco de morte imediata
 - outro:
-
-

PROCESSO JUDICIAL:

Data do ajuizamento do processo: _____

Advogado: _____

- Defensoria Pública Ministério Público
- particular

Justificativa utilizada pelo advogado do paciente para abertura do processo:

- prescrição do médico assistente
 - risco de morte
 - possível demora ou negativa por parte do passivo em relação ao fornecimento do medicamento
 - negativa anterior do réu em relação ao pedido administrativo
 - aspectos legais e constitucionais:
 - direito à saúde
 - dignidade humana
 - reserva do possível/princípio da proporcionalidade
 - discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes
 - princípio da igualdade
 - outros:
-
-
-

Comentários relevantes:

CONTESTAÇÃO

Procuradoria Geral do Estado Procuradoria do Interior outro

Argumentação utilizada:

- discutiu aspectos médicos e de pesquisa:
 - laudos médicos
 - protocolos do Ministério da Saúde
 - participação do demandante em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado
 - outros:
-
-

- discutiu aspectos econômicos:
- previsão e impacto no orçamento público
 - ética aplicada à alocação dos recursos escassos
 - custo-efetividade
 - outros:
-
-
-

- discutiu aspectos legais e constitucionais:
- direito à saúde
 - dignidade humana
 - reserva do possível/princípio da proporcionalidade
 - discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes
 - princípio da igualdade
 - outros:
-
-
-

Comentários relevantes:

HOUVE PARECER DO MINISTÉRIO PÚBLICO? Sim Não
 Favorável Desfavorável

Argumentação utilizada:

- discutiu aspectos médicos e de pesquisa:
- laudos
 - protocolos do Ministério da Saúde
 - participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado
 - outros:
-
-

- discutiu aspectos econômicos:
- previsão e impacto no orçamento público
 - ética aplicada à alocação dos recursos escassos
 - custo-efetividade
 - outros:
-
-

- () discutiu aspectos legais e constitucionais:
- () direito à saúde
 - () dignidade humana
 - () reserva do possível/princípio da proporcionalidade
 - () discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes
 - () princípio da igualdade
 - () outros

Comentários relevantes:

HOUVE PERÍCIA JUDICIAL? () Sim () Não

Especialidade do médico perito: _____

Parecer: () favorável
() desfavorável

Argumentação: () presença/ausência de evidência sobre melhora qualidade de vida
() presença/ausência de evidência sobre aumento da sobrevida
() presença/ausência de ensaio clínico fase III randomizado contra placebo envolvendo o medicamento solicitado
() uso racional de medicamentos
() presença/ausência registro ANVISA
() presença/ausência em listas de medicamentos dispensados
() presença/ausência de protocolos do Ministério da Saúde
() presença/ausência de risco de morte imediata
() outro:

Data da decisão (liminar): _____

Vara Judicial: _____

Resultado: () Favorável () Desfavorável

Argumentação utilizada:

() discutiu aspectos médicos e de pesquisa:

() laudos

() protocolos do Ministério da Saúde

() participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado

() outros:

() discutiu aspectos econômicos:

() previsão e impacto no orçamento público

() ética aplicada à alocação dos recursos escassos

() custo-efetividade

() outros:

() discutiu aspectos legais e constitucionais:

() direito à saúde

() dignidade humana

() reserva do possível/princípio da proporcionalidade

() discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes

() princípio da igualdade

() outros:

Meio de cumprimento da decisão:

() medicamento a ser adquirido diretamente pelo réu

() medicamento a ser adquirido diretamente pelo demandante

() outro:

Custo estimado da decisão judicial para o réu (especificar moeda):

_____ () anual () mensal

Data da decisão (definitiva): _____

Vara Judicial: _____

Resultado: () Favorável () Desfavorável

Argumentação utilizada:

() discutiu aspectos médicos e de pesquisa:

() laudos

() protocolos do Ministério da Saúde

() participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado

() outros:

- discutiu aspectos econômicos:
 previsão e impacto no orçamento público
 ética aplicada à alocação dos recursos escassos
 custo-efetividade
 outros:

discutiu aspectos legais e constitucionais:

- direito à saúde
 dignidade humana
 reserva do possível/princípio da proporcionalidade
 discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes
 princípio da igualdade
 outros:

Meio de cumprimento da decisão:

- medicamento a ser adquirido diretamente pelo réu
 medicamento a ser adquirido diretamente pelo demandante
 outro:

Custo estimado da decisão judicial para o réu (especificar moeda):
_____ anual mensal

Houve recurso ao Tribunal de Justiça? Sim Não

Quem entrou com o recurso?

Qual o recurso?

Autor/paciente

Agravo de Instrumento

Estado

Apelação Cível

União

Município

Data da decisão: _____ Sem decisão

Resultado: Favorável Desfavorável

Argumentação utilizada na DECISÃO:

discutiu aspectos médicos e de pesquisa:

laudos

protocolos do Ministério da Saúde

participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado

outros:

discutiu aspectos econômicos:

previsão e impacto no orçamento público

ética aplicada à alocação dos recursos escassos

custo-efetividade

() outros:

() discutiu aspectos legais e constitucionais:

- () direito à saúde
- () dignidade humana
- () reserva do possível/princípio da proporcionalidade
- () discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes
- () princípio da igualdade
- () outros:

Meio de cumprimento da decisão:

- () medicamento a ser adquirido diretamente pelo réu
- () medicamento a ser adquirido diretamente pelo demandante
- () outro:

Custo estimado da decisão judicial para o réu (especificar moeda):
_____ () anual () mensal

Houve recurso ao STJ/STF? () Sim () Não

Quem entrou com o recurso?

Qual recurso?

() Autor/paciente

() Recurso Extraordinário

() Estado

() Recurso Especial

() União

() Município

Data da decisão: _____ () Sem decisão

Resultado: () Favorável () Desfavorável

Argumentação utilizada na DECISÃO:

() discutiu aspectos médicos e de pesquisa:

() laudos

() protocolos do Ministério da Saúde

() participação em protocolos de pesquisa envolvendo medicamento solicitado

() outros:

() discutiu aspectos econômicos:

() previsão e impacto no orçamento público

() ética aplicada à alocação dos recursos escassos

() custo-efetividade

() outros:

() discutiu aspectos legais e constitucionais:
 () direito à saúde
 () dignidade humana
 () reserva do possível/princípio da proporcionalidade
 () discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes
 () princípio da igualdade
 () outros:

Meio de cumprimento da decisão:
 () medicamento a ser adquirido diretamente pelo réu
 () medicamento a ser adquirido diretamente pelo demandante
 () outro:

Custo estimado da decisão judicial para o réu (especificar moeda):
_____ () anual () mensal

Outros desdobramentos ou comentários pertinentes:

Período de efetivação das decisões depois de transitado em julgado
(1) Decisão Liminar: _____
(2) Decisão Definitiva: _____

Anexo 4 - Tabela dos processos analisados

Mucopolissacaridose Tipo I						
No	Demandante	Processo Judicial	Réu	Páginas	1ª movimentação	Última movimentação
01	A	1625854	RS	01 – 412	01/07/2005	23/04/2008
02	B	1.05.2392617-4	RS	01 – 137	27/09/2005	07/05/2008
03	C	1.05.2358068-5	RS	01 – 325	08/08/2005	06/05/2008
04	D	1586437	RS	sem número	20/10/2005	21/07/2008
05	E	1619477	RS	01 – 882	12/12/2005	04/07/2008
06	F	1.05.2358068-5	RS	sem número	15/08/2005	12/12/2007
07	G	1574151	RS	sem número	05/09/2005	19/05/2008
08	H - MPF**	2007.38.00.022612-6	União e MG	01 – 71	01/08/2007	03/04/2008
09	I - MPF**	2006.70.12.000123-1	União e PR	01 – 273	20/02/2006	03/04/2008
10	J - MPF**	2007.38.00.022614-3	União, MG e BH	01 – 172	18/09/2007	04/04/2008
11	K - MPF**	2006.70.01002760-2	União e PR	01 – 451	28/06/2005	26/03/2008
12	L - MPF**	2006.35.00.018165-8	União e GO	01 – 175	25/10/2006	09/04/2008
13	M - MPF**	2005.33.00.023893-1	União e BA	01 – 675	23/12/2005	06/03/2008
14	N	2006.001.076106-8	Est. RJ	sem número	12/06/2006	19/02/2008
15	O	2004.001.043605-0	Mun. RJ	sem número	19/05/2004	22/08/2008
16	P	2007.001.152725-3	Est.RJ e Japeri	sem número	20/09/2007	19/08/2008
17	Q - MPF**	2005.33.00.023893-1 e 25000.204807/2005-63	União e Bahia	01 – 675 01-200	27/11/2007	06/03/2008 19/02/2008

* No = Número do processo **MPF=Ministério Público Federal

Anexo 5 – Mapas das justificativas/argumentos extraídos dos processos

Anexo 5.1 – Justificativas utilizadas pelos advogados para a abertura dos processos

Processo	Justificativas para abertura do processo									
	Prescrição do médico assistente	Risco de Morte	Possível demora ou negativa por parte do passivo	Negativa anterior em relação ao pedido administrativo	Direito à saúde	Dignidade Humana	Reserva do Possível	Discricionariedade da administração pública	Princípio da Igualdade	Outros
01	X				X				X	direito à vida; atendimento integral
02	X	X			X				X	direito à vida, princípio da universalidade e da integralidade, incluindo o direito à assistência farmacêutica. Qualidade de vida
03	X	X			X				X	direito à vida, princípio da universalidade e da integralidade, incluindo o direito à assistência farmacêutica.
04	X	X			X				X	direito à vida, atendimento integral
05	X	X			X					
06	X	X			X				X	direito à vida e atendimento integral
07	X	X			X	X			X	direito ao atendimento integral e princípio da universalidade
08	X				X					direito à vida, princípio da diversidade da base de financiamento (art. 198, CF); Prioridade à criança e ao adolescente (art. 227 CF); ECA; Política Nacional de Medicamentos; Lei n. 8080/90, art. 2º
09	X	X		X	X					art. 198, CF; art. 196, CF; Lei 8080/90; art. 227, CF; ECA; direito à vida
10	X				X					princípio da diversidade da base de financiamento, assistência terapêutica integral, direito à vida, prioridade da criança e do adolescente
11	X	X			X	X				Registro na ANVISA, prioridade da criança e do adolescente, Art. 196 CF, Lei 8080/90
12	X	X		X	X					Registro na ANVISA, Assistência integral, inclusive farmacêutica, prioridade da criança e do adolescente, responsabilidade solidária
13	X		X		X					Prioridade à criança e ao adolescente e assistência integral, inclusive farmacêutica. Função do MP estabelecida na CF
14	X	X	X		X					Direito à vida
15	X	X	X		X					Direito à vida
16	X	X	X		X	X				Melhora na qualidade de vida
17	X									Deferimento de medida cautelar na Ação Civil Pública em 12/12/2005

Anexo 5.2 – Justificativas utilizadas pelos médicos prescritores nos respectivos laudos

Médico/ Nº do Processo	Justificativas para aquisição do medicamento					
	Risco de morte	Qualidade de vida	Aumento da sobrevida	Ausência de outras formas de tratamento	Ensaio clínico III contra placebo	Outros
A/Nº 01				X		Doença rara. Tratamento manifestações não relacionadas ao SNC
A/Nº 02				X		Doença rara. Tratamento manifestações não relacionadas ao SNC
A/Nº 03				X		Doença rara. Tratamento manifestações não relacionadas ao SNC
A/Nº 04				X		Doença rara. Tratamento manifestações não relacionadas ao SNC
A/Nº 05				X		Doença rara. Tratamento manifestações não relacionadas ao SNC
A/Nº 06				X		Doença rara. Tratamento manifestações não relacionadas ao SNC
A/Nº 07				X		Doença rara. Tratamento manifestações não relacionadas ao SNC
Sem laudo médico/ Nº 08						
B/Nº 09	X	X		X		Doença rara. Grande melhora clínica e psicológica.
Sem laudo médico/ Nº 10						
C/Nº 11	X	X				Vida digna, integração à sociedade; registro ANVISA; prevenção de complicações neurológicas e cardiorespiratórias; recuperação da função osteoarticular.
D/Nº 12	X			X		Reverte a maioria dos comprometimentos da doença, estaciona o quadro clínico, regride sinais e sintomas, tratamento de urgência.
E/Nº 13						Participação em ensaio clínico, recebeu por programa caritativo, necessita manter o uso pelo resto da vida
Sem laudo médico/ Nº 14						
Sem laudo médico/ Nº 15						
F/Nº 16						Evitar maior comprometimento de órgãos e sintomas; registro na ANVISA; estudos mostram melhora respiratória e da marcha
E/No 17		X		X		Melhora na evolução da doença. Único tratamento que pode impedir ou retardar a evolução da doença.

Anexo 5.3 – Justificativas contestatórias utilizadas pela procuradoria dos Estados

Aspectos médicos e de pesquisa

Processo	Laudos Médicos	Protocolos do Ministério da Saúde	Participação do demandante em protocolos de pesquisa	Outros
01	X		X	Medicamento não listado, registrado recentemente na Anvisa e vinha sendo fornecido pelo laboratório em pesquisa.
02	X	X		Não foi verificada a melhora na qualidade de vida; - registro recente na ANVISA, sem evidências seguras. Falta de prova idônea quanto ao risco de vida. Aspectos éticos da pesquisa em seres humanos
03	X	X	X	Medicamento não listado pelo Ministério da Saúde nem pelo Estado, medicamento novo recentemente registrado na Anvisa, não há tratamento curativo e vinha sendo fornecido pelo laboratório fabricante em pesquisa. Inexiste risco de vida pela não utilização imediata.
04	X		X	Vinha sendo fornecido pelo laboratório fabricante em pesquisa. Ética em Pesquisa com seres humanos.
05	X	X	X	Vinha sendo fornecido pelo laboratório fabricante em pesquisa. Ética em pesquisa com seres humanos. Inexiste risco de vida. Não se verificou melhora na qualidade de vida.
06	X	X	X	Medicamento não listado pelo Ministério da Saúde nem pelo Estado, medicamento novo recentemente registrado na Anvisa, não há tratamento curativo e vinha sendo fornecido pelo laboratório fabricante em pesquisa
07	X	X	X	Paucidade de ensaios clínicos, aspectos de eficácia e sobrevida desconhecidos. Era fornecido pela pesquisa.
08	-	-	-	-
09	-	-	-	-
10	-	-	-	-
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	-	-
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	-	-	-	-

Aspectos econômicos

Processo	Previsão e impacto no orçamento público	Ética aplicada à alocação dos recursos escassos	Custo-efetividade	Outros
01			X	
02	X	X	X	
03	X	X	X	
04	X	X		
05	X	X		
06		X		
07	X	X	X	
08				Ação civil pública
09				Ação civil pública
10				Ação civil pública
11				Ação civil pública
12				
13	X			
14				/óbito em jan 2008
15	X	X		
16				

Cont. Anexo 5.3 – Justificativas contestatórias utilizadas pela procuradoria dos Estados

Aspectos legais/constitucionais

Processo	Direito à saúde	Dignidade Humana	Reserva do Possível/Princípio da Proporcionalidade	Discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes	Princípio da Igualdade	Outros
01			X	X		Princípio da Razoabilidade
02	X	X	X	X		Falta de prova idônea quanto ao risco de vida. Não liberado pelo SUS
03	X	X	X			Princípio da Razoabilidade. Falta de prova idônea quanto ao risco de vida. Chamamento do laboratório ao processo para que a continuidade do tratamento recaia sobre o laboratório patrocinador da pesquisa. Laboratório recorreu
04			X			Falta de prova idônea quanto ao risco de vida. Paciente vem recebendo o medicamento gratuitamente no ato da solicitação judicial – má fé.
05			X			Falta de prova idônea quanto ao risco de vida. Registro recente na ANVISA.
06	X	X	X	X		
07	X	X	X		X	Não liberado pelo SUS. Registro recente na ANVISA
08						ACP
09						ACP
10						ACP
11						ACP
12						ACP
13					X	Procuradoria da União – Estado deve fornecer
14						
15				X		Procuradoria do Interior – MS deve fornecer pois é classificado como insumo estratégico.
16						

Anexo 5.4 – Argumentos utilizados pelos juízes para concessão de liminar.

Aspectos médicos e de pesquisa

Aspectos Médicos e de Pesquisa				
Processo	Laudos Médicos	Protocolos do Ministério da Saúde	Participação do demandante em protocolos de pesquisa	Outros
01	-	-	-	-
02	X	-	-	-
03	X	-	-	-
04	-	-	-	-
05	X	-	-	-
06	-	-	-	-
07	X	-	-	-
08	X	-	-	-
09	X	-	-	Registro na ANVISA. Risco de Morte. Parecer técnico do Ministério da Saúde.
10	X	-	-	-
11	X	-	-	Registro na ANVISA.
12	X	-	-	Registro na ANVISA.
13	X	-	-	-
14	-	-	-	-
15	-	-	-	-
16	X	-	-	-

Aspectos legais e constitucionais

Processo	Direito à saúde	Dignidade Humana	Reserva do Possível/Princípio da Proporcionalidade	Discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes	Princípio da Igualdade	Outros
01	-	-	-	-	-	-
02	X	-	-	-	-	-
03	X	-	-	-	-	-
04	X	-	-	-	-	Risco à integridade física da autora. Prioridade da criança e do adolescente.
05	X	-	-	-	-	-
06	X	-	-	-	-	-
07	-	-	-	-	-	-
08	X	-	-	-	-	Prioridade da criança e do adolescente.
09	X	-	-	-	-	-
10	X	-	-	-	-	Direito à vida. Estatuto da criança e do adolescente
11	X	-	-	-	-	Direito à vida. Assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica.
12	X	-	X	-	-	Assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica.
13	X	-	-	-	-	Direito à vida.
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	Juiz concedeu sob pena de extração de peças para o Ministério Público para exame de eventual crime previsto no ar.12 lei 1079/50
16	X	-	-	-	-	-

Cont. Anexo 5.4 – Argumentos utilizados pelos juízes para concessão de liminar.

Aspectos econômicos

Processo	Previsão e impacto no orçamento público	Ética aplicada à alocação dos recursos escassos	Custo-efetividade	Outros
01	-	-	-	
02	-	-	-	
03	-	-	-	
04	-	-	-	
05	-	-	-	
06	-	-	-	
07	-	-	-	
08	-	-	-	
09	-	X	-	
10	-	-	-	
11	-	-	-	
12	-	-	-	
13	-	-	-	
14	-	-	-	
15	-	-	-	
16	-	-	-	

Anexo 5.5- Argumentos utilizados pelos juízes para emissão da sentença.

Processo	Sentença	Direito à saúde	Dignidade Humana	Reserva do Possível/Princípio da Proporcionalidade	Discricionariedade da administração pública/princípio da separação dos poderes	Princípio da Igualdade	Outros
01							
02							
03							
04	Favorável	X					Direito à vida. Prioridade absoluta da criança e do adolescente.
05							
06							
07							
08							
09							
10							
11							
12	Favorável						Sem laudo
13							
14							
15	Favorável	X				X	Direito à vida
16							