

E-NATJUS: DA NECESSIDADE DE FLEXIBILIDADE NA AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

Conselho Nacional de Justiça

Audiência pública sobre prestação da jurisdição em processos relativos à saúde

11/12/2017

SALMO RASKIN

CONFLITO DE INTERESSE

Declaro que tenho conflito de interesse, pois atendo pacientes com doenças raras diariamente há 30 anos, e ver o quanto eles e seus familiares são historicamente negligenciados pelos serviços públicos brasileiros gera certamente um viés nas minhas interpretações.

Não tenho outros conflitos de interesse.

10 MEDICAMENTOS MAIS CAROS RESPONDEM POR 90% DOS GASTOS COM JUDICIALIZAÇÃO

FONTES: COMPRASNET , DOÛ, CONITEC, ANVISA, ORPHANET

Em 2016 e 2017 os 10 medicamentos mais caros custaram ao Ministério da Saúde cerca de 90% dos gastos totais dos 790 itens comprados.

DOENÇA	GENÉTICA	DROGA	PREVALÊNCIA	FDA	EMA	ANVISA	CONITEC
Hemoglobinúria Paroxística Noturna	?	Eculizumabe	1-9/100 mil	S	S	S 2017	N
Mucopolissacaridose tipo VI	S	Galsulfase	1-9/100 mil	S	S	S 2009	N
Mucopolissacaridose tipo II	S	Idursulfase	1-5/10 mil	S	S	S 2013	Recomendação Preliminar Consulta pública
Fabry	S	Alfagalsidas e	1-5/10 mil	S	S	S 2005	N
Mucopolisacaridose Tipo IVA	S	Elosulfase alfa	1-5/10 mil	S	S	S 2014	N
Distrofia Muscular de Duchenne	S	Atalureno	1-9/100 mil	N	S C	N	N

DOENÇA	GENÉTICA	DROGA	PREVALÊNCIA	FDA	EMA	ANVISA	CONITEC
Fabry	SIM	Betagalactosidase	1-5/10 mil	N	S	S 2005	N
Hipercolesterolemia Familiar	SIM	Lomitapida	1-9/100 mil	S	S	N	N
Pompe	SIM	Alfa-galactosidase	1-5/10 mil	S	S	S 2007	N
Angioedema Hereditário	SIM	Inibidor C1 esterase	1-9 / 100 mil	S	S	S 2009	N

FÓRUM NACIONAL DO JUDICIÁRIO PARA A SAÚDE II JORNADA DE DIREITO DA SAÚDE

Enunciado 57 – Em processo judicial no qual se pleiteia o fornecimento de medicamento, produto ou procedimento, é **recomendável verificar se a questão foi apreciada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC**.

Enunciado 59 – As demandas por procedimentos, medicamentos, próteses, órteses e materiais especiais, fora das listas oficiais, devem estar fundadas na Medicina Baseada em **Evidências**”.

INADEQUAÇÃO DE ANÁLISES DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

A dificuldade em se obter evidência robusta, como aquela das análises de tratamentos para doenças prevalentes, associada ao alto custo dos tratamentos para doenças raras, reduz drasticamente a precisão de uma análise de custo-efetividade, tornando quase impossível que um medicamento órfão se aproxime dos critérios-padrão de custo-efetividade.

MEDICAMENTOS ÓRFÃOS X CONITEC

Hoje, as drogas utilizadas para doenças raras são submetidas às mesmas exigências e critérios dos outros medicamentos:, ou seja:

- A existência de ensaios clínicos randomizados com número elevado de pacientes;
- A comprovação do prolongamento da sobrevida ou redução de desfechos relevantes no contexto da doença no longo prazo com o uso do novo medicamento;
- Atingimento de limites de custo-efetividade aceitáveis (Em geral, os custos por paciente são bastante elevados, e geralmente comparados a um cenário sem tratamento direcionado que impacte na evolução ou progressão da doença).
- Pelo seu alto custo e, em geral, pequenos ganhos na sobrevida e na qualidade de vida, têm baixo desempenho nas análises de custo efetividade (como QALY).

O PROBLEMA COM A CONITEC

O uso equivocado de critérios idênticos aos dos demais medicamentos para os medicamentos ora em questão leva, na prática, à NÃO INCORPORAÇÃO da maior parte destes medicamentos. A indústria farmacêutica, ciente disto, muitas vezes nem submete os medicamentos para avaliação da CONITEC, com receio de que recebam o 'rótulo' de não-aprovados!!!

SEGURANÇA E EFICÁCIA DE MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

Há um intenso debate na literatura científica e entre os formuladores de políticas sobre como obter evidências mais robustas em decisões sobre medicamentos órfãos, sem desincentivar a sua pesquisa e desenvolvimento;

Há necessidade de desenvolvimento de processos transparentes e adequados para julgar o valor clínico adicional de medicamentos órfãos.

PROPOSTAS DE SOLUÇÃO

1. Análises de decisão por multicritérios
2. Autorização condicional de comercialização

ANÁLISE DE DECISÃO POR MULTI-CRITÉRIOS

Análises de Decisão por Multi-Critérios pode ser definida como um conjunto de métodos de apoio à tomada de decisões em que dois ou mais critérios são considerados simultaneamente e de forma explícita.

Esse tipo de análise é apropriada para questões envolvendo múltiplas decisões encadeadas (multiestratificadas) ou a participação de profissionais de múltiplas áreas (multidisciplinares);

É especialmente relevante quando os diferentes pontos de vista sobre uma determinada decisão conduzem a resultados conflitantes.

Análises de Decisão por Multi-Critérios oferece uma ferramenta mais abrangente para decisões de incorporação de tecnologias a sistemas de saúde, na medida em que a atribuição de diferentes pesos a distintos atributos/fatores pode dar aos gestores importantes insights a serem considerados na tomada de decisão .

ANÁLISE DE DECISÃO POR MULTI-CRITÉRIOS (UMA ESPÉCIE DE “ATS AMPLIADA”)

- Considera a influência de dois ou mais critérios simultaneamente para uma decisão;
- Considera a perspectiva de mais de uma área do conhecimento ou especialidade;
- Apresenta de forma explícita os critérios sendo considerados (éticos, ambientais, sociais, econômicos, entre outros);
- Possui transparência nos critérios e métodos utilizados;
- Possui reprodutibilidade.

AUTORIZAÇÃO CONDICIONAL DE COMERCIALIZAÇÃO

Consiste no acompanhamento da segurança e efetividade dos medicamentos em fase 4 de testes clínicos (durante a comercialização) com autorizações condicionadas a demonstração de resultados mais robustos a médio prazo, com ao menos um desfecho clínico. São válidas por um ano e podem ser renovadas.

Fonte:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp

ACC CONCEDIDA SOMENTE SE:

- ✓ O balanço benefício–risco do produto é positivo;
- ✓ Há a possibilidade de o patrocinador ser capaz de apresentar dados abrangentes;
- ✓ Necessidades médicas não contempladas serão preenchidas;
- ✓ Os benefícios para a saúde pública da disponibilidade imediata do produto no mercado superam os riscos relacionados à necessidade de dados posteriores.

ACC: COMO FUNCIONA

O patrocinador será solicitado a assumir obrigações específicas (estudos continuados ou novos estudos, e em alguns casos atividades adicionais), com vistas a oferecer dados abrangentes que confirmem que o balanço benefício–risco é positivo.

Uma vez obtidos dados abrangentes sobre o produto, a autorização condicional de comercialização pode ser convertida em uma autorização–padrão (não sujeita a obrigações específicas). Inicialmente, esta é válida por cinco anos, mas pode ser renovada por tempo ilimitado.

ACC: BALANÇO DE 11 ANOS DE EXPERIÊNCIA EUROPEIA

- ❑ Durante este período, 30 medicamentos receberam uma autorização condicional de comercialização. Nenhuma delas foi revogada ou suspensa.
- ❑ Verificou-se que o ACC pode ajudar a acelerar o acesso dos pacientes a novos medicamentos.
- ❑ Também propicia melhorias no processo, como uso ampliado do diálogo antecipado e engajamento de outros stakeholders, como comissões de Avaliações de Tecnologias em Saúde.

CMA

Conditional Marketing Authorisation How early access to medicines has helped patients from 2006 to 2016

What it is

- ▶ an EU early access route for medicines
- ▶ for medicines that fulfil an unmet medical need
- ▶ only granted if the benefit of immediate availability for patients is greater than the risk of less comprehensive data than normally required
- ▶ valid for a year; can be renewed annually
- ▶ comprehensive data is generated post-authorisation, to agreed timelines

Scope includes

- ▶ medicines to target seriously debilitating or life-threatening diseases
- ▶ medicines to fight public health threats in emergency situations (e.g. a pandemic)
- ▶ medicines to treat rare diseases

30

CMA

- 24 Target debilitating or life-threatening conditions
- 14 Are orphan medicines
- 3 Address emergency situations linked to a public health threat

By therapeutic area



17 Oncology



9 Infectious diseases



3 Neurology



1 Ophthalmology

DEFICIÊNCIA DE N-ACETILGLUTAMATO SINTASE

- EIM dos aminoácidos, causa hiperamonemia neonatal com risco de morte;
- Até a presente data, 56 pacientes com esta doença foram diagnosticadas no mundo;
- Acido Carglúmico foi autorizado pelo EMA em 2003 baseado em dados de eficácia de 4 relatos de caso e estudo retrospectivo de 12 pacientes. Foi aprovada pelo FDA em 2010 baseada em estudo de 20 casos.

EM 2016 ESTUDO FASE IIB

Orphanet J Rare Dis. 2016; 11: 32.

Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in **classical organic acidurias** with a favourable risk–benefit profile: a retrospective observational study.

EQUIDADE

EQUIDADE

Segundo Aristóteles, Equidade é a norma que o legislador teria prescrito para um caso individual, ou seja, é a **justiça do caso particular**, destinando-se a mitigar, o rigor excessivo da lei positiva através do bom senso.

Observa-se, então, que o sentido da equidade é o de se **evitar a aplicação mecânica da lei**, pois nesta última o juiz não leva em consideração as especificidades do caso concreto (apenas interpreta literalmente a norma).

PRINCÍPIO DA EQUIDADE NO DIREITO

Enquanto que a lei generaliza, considerando todos iguais, a **equidade preenche possíveis lacunas na lei que poderiam causar injustiças devido ao fato de as pessoas serem diferentes.**

Caso contrário, a aplicação rigorosa da norma jurídica geral, não temperada pela equidade, pode resultar em extrema injustiça.

EQUIDADE NO SUS

- ❑ Um dos princípios que fundamentam a questão da saúde no Brasil é o de que todos têm direito de usufruir daquilo que o sistema de saúde pode oferecer.
- ❑ O significado de equidade aparece neste contexto **para garantir que condições diferentes recebam esforços específicos** com vistas à saúde de todos.
- ❑ A equidade no atendimento público de saúde garante que **os mais vulneráveis recebam cuidados diferenciados, para que dessa forma, se igualem aos outros.**

CONCLUSÃO

- O estabelecimento do Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário e da ferramenta virtual e-NATJUS são um grande avanço no sentido de apoiar os Juízes em suas decisões, em especial no que se refere a decisões sobre múltiplos medicamentos para doenças frequentes e para medicamentos que estão sendo solicitados sem qualquer evidência científica;
- Se uma sociedade pretende ser equitativa, não se pode usar os mesmos critérios de segurança e efetividade para decidir sobre acesso a medicamentos para doenças raras e frequentes;
- Em uma sociedade equitativa as Avaliações de Tecnologias em Saúde não podem ser utilizadas quando a opção é entre tratar ou não tratar, e nem podem ser utilizadas para diferenciar grupos de pacientes com diferentes doenças, por exemplo, para decidir se trataremos pacientes com Diabetes ou pacientes com a Doença de Gaucher, ambas desordens metabólicas;

CONCLUSÃO

- Um cálculo de custo-efetividade pode ter um papel importante na distribuição de recursos de saúde em casos onde o paciente (ou o médico prescritor) tem a alternativa entre dois ou mais tratamentos igualmente seguros e eficientes;
- Mesmo nestes casos, existem alternativas que permitem a avaliação de segurança e efetividade de medicamentos para doenças raras, entre elas a Análise de Decisão por Multicritérios e a Autorização Condicional de Comercialização;
- É imprescindível que as Avaliações de Tecnologias em Saúde a serem usadas pelo NATJUS e pela CONITEC sejam revistos e flexibilizadas para os medicamentos que são desenvolvidos para pacientes com doenças raras, sob risco de poucos virem a ser disponíveis no SUS.

NINGUÉM ESCOLHEU TER UMA DOENÇA RARA

Equality



The assumption is that **everyone benefits from the same supports**. This is equal treatment.

Equity



Everyone gets the supports they need (this is the concept of "affirmative action"), thus producing equity.

Justice



All 3 can see the game without supports or accommodations because **the cause(s) of the inequity was addressed**. The systemic barrier has been removed.

“21ST CENTURY CURES ACT.” EFEITOS EM 2017

the Act requires that the FDA consider the perspectives of patients in evaluating a drug for approval.

the Act requires the FDA to consider “real world evidence,” such as disease prevalence, data collected outside of clinical studies, and physician experience.

variations, and where diseases all have a similar genetic fingerprint, even if they have a slightly different clinical expressions

“21ST CENTURY CURES ACT.” EFEITOS EM 2017

The FDA approved Brineura, the first drug that helps children with a subset of a rare neurodegenerative condition called Batten’s disease. **The FDA used data from a non-randomized, single-arm study in only 22 children and compared them to 42 untreated patients using real world evidence of their conditions. The agency approved the medicine because it showed that children who received it were less likely to lose the ability to walk compared to untreated patients.**

The FDA approved a new use for Kalydeco, a drug that helps people with rare mutations of a gene that causes cystic fibrosis. **This approval wasn’t based on new pivotal clinical trials in patients, but rather on the results of a genetic test.** This approval based on laboratory tests triples the number of mutations that may now be treated with this novel precision medicine. It is the future of genetic medicine.

An FDA Advisory Committee recommended approval of L-glutamine for the treatment of sickle cell disease. This recommendation was given despite the efficacy data being complicated by discontinuation rates observed during the course of the study. Traditional analyses would have doomed this medicine. Further exploration of the study data by FDA reviewers, however, showed a trend favoring the drug over the placebo. This study highlights the challenges of applying traditional statistical analyses in these complex, devastating diseases with small patient populations. It was a great science-based, **patient centered outcome** for those living with the devastations of sickle cell disease.

The FDA reversed its prior guidance requiring a third pivotal clinical study for a novel, precision medicine for Fabry disease, that a company had developed and which has been approved in Europe and elsewhere. It now has the potential to be approved years sooner for people living with Fabry.

FDA Commissioner Dr. Scott Gottlieb announced in testimony before the Senate Appropriations Committee several months ago a new “Medical Innovation Access Plan.” Dr. Gottlieb noted that the FDA will soon issue new guidance “on the clinical evaluation of targeted therapies for rare disease subsets. This new policy will address the issue of targeted drugs, and how we simplify the development of drugs targeted to rare disorders that are driven by genetic variations, and where diseases all have a similar genetic fingerprint, even if they have a slightly different clinical expressions

DIFICULDADES DE ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS

- Doenças raras, poucos pacientes diagnosticados, dificuldade de ter número amostral adequado;
- Possibilidade de estudos de segurança deixarem de captar eventos adversos de baixa frequência em amostras pequenas;
- A necessidade de pesquisar pacientes nos estágios iniciais da doença para avaliar agentes modificadores, ou ao contrário, de pesquisar pacientes nos estágios avançados da doença quando os riscos de intervenção são altos, podem não ser factível, por não ser possível incluir critérios de inclusão baseados no estadio da doença ou outras características.
- A dispersão geográfica dos poucos pacientes requerem colaboração multicentrica e multinacional, o que implica em obstáculos regulatórios e financeiros;
- Como se não bastasse o obstáculo do recrutamento de pacientes, é frequente que hajam perdas de pacientes por morte, incapacidade de participação pela severidade das doenças ou desistência pela dificuldade de acesso aos locais de pesquisa;
- As doenças são complexas, com variabilidade de expressão, o que complica a utilização de controles, randomização e de estudo cego; Estudos demonstram que ensaios clínicos para doenças raras tem maior frequência de não terem grupo-controle (63,0% vs. 29,6% para doenças não raras) e de não serem randomizados (64,5% vs. 36,1% para doenças não raras).
- Doenças raras tem alta morbidade e poucos ou nenhum tratamento, o que torna o uso de placebo eticamente questionável;

DIFICULDADES DE ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS

- Dificuldade de controlar fatores que podem confundir, como idade dos pacientes, heterogeneidade do quadro clínico, estágio da doença, irreversibilidade, outras drogas sendo usadas por alguns dos pacientes e dietas especiais;
- A apresentação de uma doença rara é imprevisível e heterogênea, tornando imprescindível o uso de desfechos alternativos de menor relevância (Ex: se se houve ou não redução do tamanho do fígado, se houve ou não aumento da distância percorrida no teste da caminhada dos 6 minutos, avaliação de biomarcadores), que nem sempre são aceitos como prova de eficácia; Por outro lado, utilizar desfechos clinicamente significantes (como incremento de sobrevida e da qualidade de vida) reduziria mais ainda o número amostral;
- A frequente complexidade das manifestações das doenças raras, envolvendo múltiplos sistemas exige que se tenha mais de um desfecho para avaliar adequadamente se um tratamento é efetivo ou não;
- O conhecimento da história natural das doenças raras é limitado, porém é necessário para informar a estratégia do ensaio clínico. Existem poucos estudos epidemiológicos publicados, devido a dificuldade de documentar casos que são inadequadamente diagnosticados, distantes entre si geograficamente e inadequadamente seguidos por médicos e raramente seguidos por centros especializados;
- Por causa do limitado conhecimento sobre a história natural das doenças raras, da imprevisibilidade da apresentação, e da falta de disponibilidade de instrumentos validados para medir a severidade e a progressão destas doenças, a demonstração de efetividade clínica relevante pode ocorrer somente após muitos anos. Por exemplo, em ensaios clínicos para hipercolesterolemia familiar o início da intervenção pode preceder um desfecho clínico em até 20 anos!
- Risco de não ser capaz de demonstrar efeito da droga em populações complexas;
- Novas terapias geralmente emergem mais rapidamente em áreas onde os produtos já estão sendo desenvolvidos ou já estão disponíveis. Esta situação gera interesses competitivos no recrutamento de pacientes da mesma amostra populacional que já é pequena, e cujos pacientes já estão fazendo uso de um medicamento, reduzindo mais ainda o número de pacientes candidatos a participar.

A FERRAMENTA COMPASS

CLINICAL EVIDENCE OF ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS – AN ASSESTMENT TOOL

The screenshot shows a web browser window with the following content:

- Address bar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856624/pdf/1750-1172-8-157.pdf>
- Page header: Picavet et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, **8**:157
<http://www.ojrd.com/content/8/1/157>
- Journal logo: OJRD ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES
- Category: RESEARCH Open Access
- Title: Development and validation of COMPASS: clinical evidence of orphan medicinal products – an assessment tool
- Authors: Eline Picavet^{1*}, David Cassiman², Bert Aertgeerts^{3,4} and Steven Simoons¹
- Abstract:
 - Background:** Rare diseases are defined as life-threatening or chronically debilitating diseases with a prevalence of 50 out of 100,000 individuals or less. Orphan medicinal products (OMPs) are intended for the treatment of rare diseases. The assessment of quality of evidence in small populations is often complex. Many generic tools are unfit. Therefore, the aim of this study was to develop and validate a new tool to assess the quality of OMPs' clinical evidence (COMPASS).
 - Methods:** Firstly, a draft version of the COMPASS tool, developed by the authors and consisting of three parts, was amended based on suggestions obtained in four rounds of expert consultation. Secondly, the tool was put through

FERRAMENTA COMPASS

- Avalia a qualidade da evidência clínica de um estudo principal, levando em conta as peculiaridades de um medicamento para doenças raras;
- Consiste em três partes;
 - 1) Coleta informação descritiva geral sobre aquela droga órfão, e seu dossie;
 - 2) Foca na avaliação da qualidade metodologica do estudo clínico principal;
 - 3) Foca na avaliação da qualidade do artigo científico publicado

ANÁLISE DE DECISÃO POR MULTI-CRITÉRIOS PARA DROGAS ORFÃOS

The screenshot shows a web browser window with multiple tabs. The active tab is titled "drogas orfaos multi cri" and displays a research article from Frontiers in Public Health. The article title is "Multi-Criteria Decision Analysis for Assessment and Appraisal of Orphan Drugs" by Georgi Iskov^{1,2*}, Tsonka Miteva-Katrandzhieva^{1,2} and Rumen Stefanov^{1,2}. The article is categorized as "ORIGINAL RESEARCH" and was published on 30 September 2016. The background text of the article is partially visible, discussing limited resources and expanding expectations in health systems.

frontiers
in Public Health

ORIGINAL RESEARCH
published: 30 September 2016
doi: 10.3389/fpubh.2016.00214

Multi-Criteria Decision Analysis for Assessment and Appraisal of Orphan Drugs

Georgi Iskov^{1,2*}, Tsonka Miteva-Katrandzhieva^{1,2} and Rumen Stefanov^{1,2}

¹ Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria,
² Institute for Rare Diseases, Plovdiv, Bulgaria

Background: Limited resources and expanding expectations push all countries and types of health systems to adopt new approaches in priority setting and resources allocation. Despite best efforts, it is difficult to reconcile all competing interests, and trade-offs are inevitable. This is why multi-criteria decision analysis (MCDA) has played a major role in recent uptake of value-based reimbursement. MCDA framework enables



IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DA IDURSULFASÉ NO SUS.

FONTE: RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO DA CONITEC JULHO/2017
FILE:///C:/USERS/SALMO%20RASKIN/DOCUMENTS/CONITECT%20PARECER%20FAVORAVEL%20IDURSULFASÉ_MPSII_CP%20JULHO%202017.PDF

Entre R\$ 132 milhões a R\$ 208 milhões no primeiro ano de incorporação, e entre R\$ 848 milhões a R\$ 1,192 bilhão para os 5 primeiros anos após a incorporação. (Ou seja, de 170 a 220 milhões de reais/ano)

Cabe destacar que a idursulfase já é adquirida pelo Ministério da Saúde para atender demandas judiciais de pacientes com mucopolissacaridose II. Dados fornecidos pelo DELOG/SE relatam que foram gastos R\$ 72.676.730,32 em 2016 e R\$ 84.252.421,17 em 2015 com a aquisição de idursulfase para atender demandas judiciais.

Os 10 medicamentos mais caros judicializados 2013/2017

Fontes: Comprasnet , DOU, CONITEC, ANVISA, ORPHANET

Medicamento	Prevalência (Orphanet)
Soliris (eculizumabe)	1-9 / 100 000
Naglazyme (galsulfase)	1-9 / 1 000 000
Elarase (Idursulfase)	1-5 / 10 000
Replagal (alfagalsidase)	1-5 / 10 000
Vimizim (elosulfase alfa)	1-5 / 10 000
Translarna (Atalureno)	1-9 / 100 000
Fabrazyme (<i>Betagalsidase</i>)	1-5 / 10 000
Juxtapid (lomitapida)	1-9 / 100 000
Myozyme (alfaglicosidase)	1-5 / 10 000
Cinryze (Inibidor C1 esterase)	1-9 / 100 000

Enquanto isso na Europa...

Dados disponíveis sugerem que existe inconsistência na qualidade da evidência dos medicamentos órfãos aprovados, e não existe um mecanismo claro para determinar seus preços. Estudo realizado com 74 medicamentos órfãos (EMA) verificou que **73% deles** (54) demonstraram qualidade moderada de evidências; 85% mostraram efeitos clínicos significativos e efeitos adversos sérios foram reportados em 86,5% dos casos.

Onakpoya, I. et al. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review. **BMJ Open** 2015, 5 e007199 doi:10.1136/bmjopen-2014-007199