ARTIGO DE REVISÃO
REVIEW ARTICLE

Estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para medicamentos para doenças raras: uma revisão rápida de escopo

Health Technology Assessment (HTA) strategies for drugs in rare diseases: a rapid scope review

Lyon Richardson da Silva Nascimento[1], Marcelo Cunha de Andrade[1], Ivan Zimmermann[2]

DOI: 10.21115/JBES.v15.n2.p116-28

Palavras-chave:
Avaliação de Tecnologias em Saúde, medicamentos órfãos, doença rara

RESUMO

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) considera os domínios de benefícios clínicos, perfil epidemiológico, inovação, custo-efetividade, ética e de equidade no processo de decisão dos gestores em saúde. No contexto dos medicamentos para doenças raras, é desafiador o trabalho da ATS, dada a baixa disponibilidade de evidências robustas e o alto custo unitário das tecnologias. O objetivo da revisão foi analisar as estratégias disponíveis de avaliação das demandas de incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras em sistemas de saúde. Foi realizada uma revisão rápida com busca estruturada na base de dados MEDLINE (via PubMed), *Cochrane Library* e *Health Systems Evidence*. Incluíram-se estudos sobre estratégias de avaliação de medicamentos utilizados para tratamento de doenças raras. Adicionalmente, foram realizadas buscas nas Agências de ATS do Brasil, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Reino Unido, França, Estados Unidos e Alemanha. A síntese dos resultados foi qualitativa com o agrupamento dos achados nos seguintes eixos temáticos: Segurança e efetividade, Custo-efetividade, Impacto orçamentário e Perspectiva da sociedade. Foram identificadas 267 publicações, sendo selecionadas 16 das bases de dados indexadas e 7 da literatura cinzenta. Com a análise dos documentos, pode-se concluir que a adoção de critérios específicos harmonizada com o atual modelo de ATS é um possível caminho a ser seguido no contexto dos medicamentos para doenças raras. Concomitante a isso, abordagens no sentido de incentivo a pesquisa e produção de dados de mundo real e a criação de comitês específicos para tratativa do tema nas agências de ATS apresentam-se como alternativa para lidar com as fragilidades no contexto de doenças raras.

Keywords:
Health Technology Assessment, orphan drugs, rare disease

ABSTRACT

The Health Technology Assessment (HTA) considers evidence regarding clinical benefits, epidemiological profile, innovation, cost-effectiveness, ethics and equity in its assessment process to support managers' decisions. In the context of drugs in rare diseases, the work of the ATS is challenging given the low availability of evidence and the high cost of technologies. The objective of the review was to analyze the available strategies for evaluating the demands for incorporating drugs for the treatment of rare diseases in health systems. A rapid review was performed with a structured search in the MEDLINE database (via PubMed), the Cochrane Library and Health Systems Evidence. Studies on strategies for evaluating drugs used to treat rare diseases were included and, additionally, searches were carried out in ATS Agencies in Brazil, Australia, New Zealand, Canada, United Kingdom, France, United States and Germany. The synthesis of the results was qualitative, grouping the major ones into thematic axes: Safety and effectiveness, Cost-effectiveness, Budgetary impact and Society's perspective. 267 publications were identified, 16 selected from indexed databases and 7 from gray literature. With the analysis of the documents, it can be concluded that the adoption of specific criteria harmonized with the current ATS model is a possible path to be followed in the context of drugs for rare diseases. At the same time, approaches to encourage research and the creation of specific committees to deal with the issue in HTA agencies would complement actions towards the consolidation of this work.

Recebido em: 17/03/2023. **Aprovado para publicação em:** 16/10/2023.
1. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI), Teresina, PI, Brasil.
2. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.
Conflito de interesses: Não há conflito de interesses.
Financiamento: O presente estudo não teve suporte financeiro de agências privadas ou públicas, sendo integralmente financiado pelos autores.
Autor correspondente: Lyon Richardson da Silva Nascimento. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Teresina, PI, Brasil. CEP: 64049-550. Telefone: +55 (86) 99595-0645.
E-mail: lyonrichardson256@gmail.com

Introdução

O Sistema Único de Saúde (SUS) é um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, lidando com o desafio de promover a saúde em um país de dimensões continentais, com mais de 211 milhões de habitantes e onde 71,5% da população depende exclusivamente do sistema público para diagnosticar e tratar eventos em saúde (de Souza Júnior *et al.*, 2021). O sistema tem avançado historicamente com medidas de descentralização dos serviços que o compõem, investimento em pesquisas, desenvolvimento técnico-científico, formação de pessoal, participação do controle social e ampliação das ações de assistência terapêutica integral, inclusive Assistência Farmacêutica (Paim, 2018).

Ainda nesse contexto, a Lei nº 12.401, de 2011, que cria a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), foi mais um importante marco legal, estabelecendo um direcionamento preciso para os processos de incorporação de tecnologias em saúde. A partir de sua promulgação, a adoção da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) como norteadora das decisões em saúde, fortemente implantadas em sistemas universais de saúde de países desenvolvidos, foi devidamente institucionalizada no Brasil (Sartori *et al.*, 2012).

De acordo com a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), a ATS pode ser formalmente definida como:

> "[...] o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização." (Brasil, 2016)

Mundialmente, as práticas de ATS têm sido institucionalizadas por meio da criação de órgãos e agências reguladoras, as quais tem sê organizado e trabalhado de forma colaborativa em redes locais e internacionais de apoio, como, por exemplo, nossa Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), além da *Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas* (RedETSA) e a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) (Novaes & Soárez, 2019). No Brasil, a implementação prática dos processos de ATS é consolidada nas diretrizes de elaboração dos documentos técnicos, nas quais está devidamente descrito como a implementação deve ser realizada (Lima *et al.*, 2019).

Em nível de Brasil, segundo a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoa para cada 2.000 indivíduos, fazendo parte do escopo de atribuições da Conitec elaborar recomendações destinadas à tratativa dessa temática (Brasil, 2014). Essa definição com base em estimativas de prevalência varia consideravelmente no mundo, por exemplo, os Estados Unidos definem doença rara como aquela que acomete 66/100.000 habitantes; na Europa, o termo passa a ser usado para as doenças que acometem 50/100.000 habitantes; e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), são definidas como raras as condições que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos (Gammie *et al.*, 2015).

É importante ressaltar que o alto custo das tecnologias destinadas a pessoas com doenças raras não tem apenas impacto nos sistemas de saúde, mas também nas famílias envolvidas no cuidado desses indivíduos, cujos danos físicos e psicológicos têm impacto financeiro no orçamento familiar.

Em atenção à ascensão das demandas nacionais e internacionais relacionadas à atenção à saúde de pessoas com doenças raras, em janeiro de 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) no SUS. Trata-se do resultado do trabalho de um grupo instituído em 2012 com representantes do Departamento de Atenção Especializada e Temática/Coordenação de Média e Alta Complexidade, da sociedade civil, especialistas em genética médica e outros técnicos do Ministério da Saúde (Melo *et al.*, 2017).

Da mesma forma, órgãos e agências internacionais de ATS, como a agência inglesa *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), têm discutido a necessidade de direcionamentos específicos ao contexto da ATS em doenças raras. Todavia, observa-se que o direcionamento sobre a ATS em doenças raras no Brasil ainda pode ser considerado frágil, pois, mesmo com uma diretriz específica, vem esbarrando em inúmeros desafios em sua implementação, incluindo, entre outros, a conscientização dos envolvidos, acesso a profissionais especializados para atuação na triagem, diagnósticos e tratamento, disponibilidade e acesso ao tratamento. Assim, o presente trabalho busca identificar e sintetizar as principais recomendações relacionadas à condução da ATS no contexto de medicamentos para o tratamento de doenças raras com o propósito de nortear possíveis alternativas para o modelo brasileiro.

Materiais e métodos

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão de escopo, que, entre outros objetivos, visa ao desenvolvimento de um "mapeamento de evidências e políticas". O método se diferencia em parte das revisões sistemáticas tradicionais por buscar o mapeamento de outros elementos importantes da literatura, como conceitos e políticas de saúde (Anderson *et al.*, 2008). Adicionalmente, a presente revisão de escopo adota a forma de revisão rápida, a qual pode ser definida como:

> "[...] uma forma de síntese do conhecimento que acelera o processo de condução de uma revisão sistemática tradicional por meio da simplificação ou omissão de uma variedade de métodos com o objetivo de produzir evidências de maneira eficiente em termos de recursos" (Hamel *et al.*, 2021).

Como estratégias de aceleração da revisão rápida, optou-se pela redução do escopo de bases de dados e fontes de literatura consultadas. Como fontes de informação da pesquisa, foram definidas as seguintes bases de dados indexadas: MEDLINE (via PubMed), *Cochrane Library* e *Health Systems Evidence*. A escolha das duas primeiras bases deveu-se a sua representatividade global e a da terceira base, a sua representatividade em publicações relacionadas a estudos na área de políticas de saúde pública. A estratégia de busca nas bases de dados indexadas foi realizada pela combinação de termos de pesquisa e seus descritores padronizados (MeSH), quando aplicável, orientada pela combinação de termos, conforme a tabela 1.

As informações da revisão das bases foram acrescidas às coletadas da literatura cinzenta, definidas como documentos não convencionais e semipublicados, produzidos nos âmbitos governamental, acadêmico, comercial e da indústria. Para tanto, foi realizada busca manual por documentos nas bases de dados da organização de avaliação de tecnologia em saúde INAHTA e REDETSA, destacando-se as agências atuantes nos seguintes países: Reino Unido, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos, França e Brasil. Os países foram selecionados considerando-se a referência de atuação em ATS e a semelhança do modelo de sistema de saúde pública adotado (Botelho & Oliveira, 2015).

Realizadas as buscas de forma independente e pareada por LRSN e MCA, os documentos selecionados após a triagem de título e resumo foram lidos na íntegra, sendo incluídos no estudo aqueles que descreveram estratégias de avaliação de medicamentos utilizados para tratamento de doenças raras. Considerando as fundamentações para a realização do presente estudo, foi elaborado um formulário-padrão para a coleta das informações necessárias para o alcance dos objetivos propostos. O formulário de extração incluiu as informações gerais e específicas, e foi composto de itens destinados ao registro dos dados sobre: título, objetivo, pergunta da revisão de estudo, população, conceito, contexto, local de disponibilização do documento, país e critérios e estratégia de incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras.

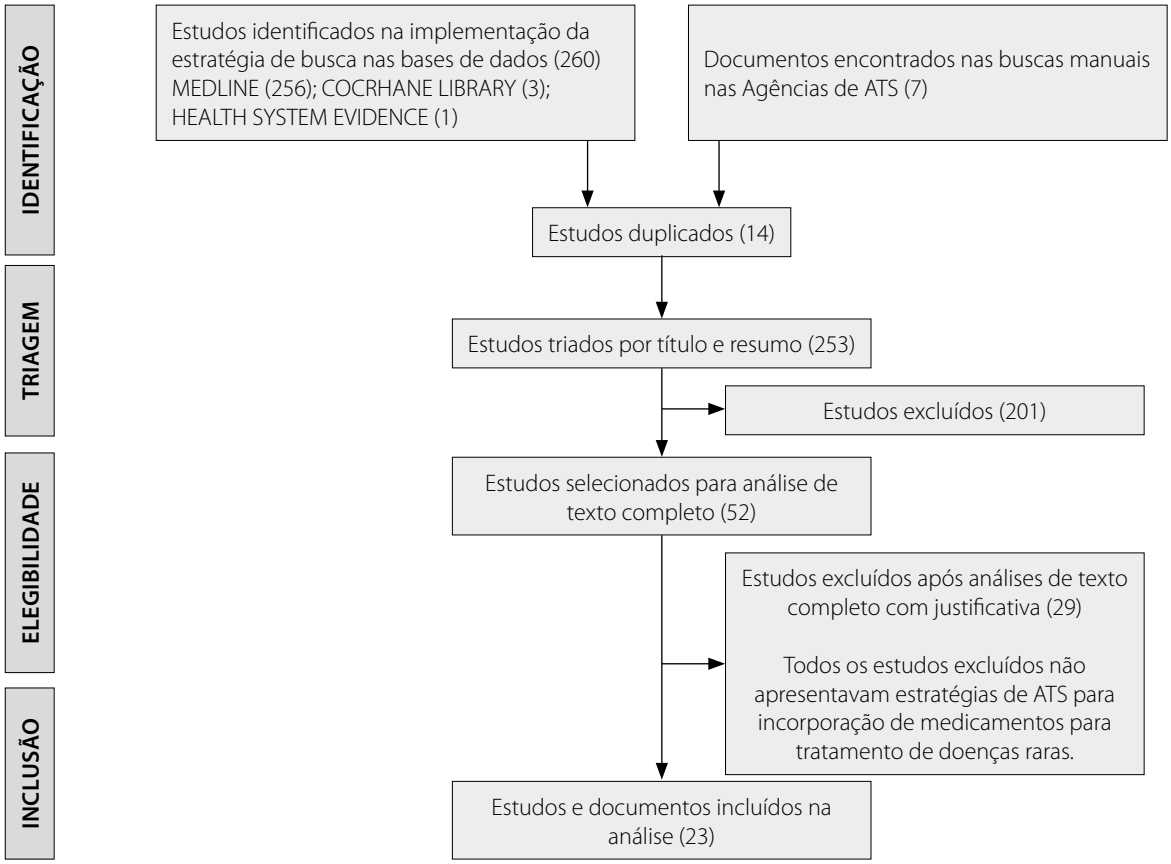
Resultados

A busca inicial até a data de 10 de fevereiro de 2022 resultou um total de 260 artigos nas bases de dados indexadas e 7 documentos nas Agências de ATS selecionadas. Na fase de triagem, foram excluídos 14 artigos duplicados, permanecendo 246 para análise dos critérios de inclusão e exclusão definidos. Na fase de elegibilidade, 201 artigos foram excluídos após a leitura de título e resumo, sendo 49 artigos considerados como potenciais para o estudo, passando para análise em texto completo. Com a triagem completa do texto, permaneceram 16 artigos revisados por pares e os 7 documentos identificados manualmente nas agências de ATS (Figura 1).

O presente relato dos resultados será dividido entre os achados identificados na literatura das bases indexadas e, posteriormente, nos achados identificados diretamente nas agências de ATS. A tabela 2 apresenta a síntese das informações constantes nos estudos identificados nas bases de dados indexadas.

Tabela 1. Estratégia de busca completa por base de dados

Base de dados	Estratégia de busca completa	Resultados da busca
MEDLINE (via PubMed)	*((“rare diseases”[MeSH] OR “Genetic Diseases, Inborn/genetics”[MeSH] OR ((“rare”[TIAB] OR “genetic”[TIAB] OR “orphan”[TIAB]) AND (“diseases”[TIAB] OR “disease”[TIAB])))) AND ((“Orphan Drug Production”[Mesh] OR “Biomedical Technology”[Mesh] OR “Pharmaceutical Preparations”[Mesh] OR “Biological Products”[Mesh] OR “Orphan Drug Production”[Mesh] OR “medication*”[TIAB] OR “medicine*”[TIAB] OR “orphan drug*”[TIAB] OR “biologic drug*”[TIAB] OR “biologic product*”[TIAB] OR “biological medicine*”[TIAB] OR “high-cost drug*”[TIAB])) AND ((“Technology Assessment, Biomedical”[Mesh] OR “Health Services Accessibility”[Mesh] OR “Health Services Accessibility”[Mesh] OR “Universal Health Insurance”[Mesh] OR “Health Technology Assessment*”[TIAB] OR “Universal Coverage”[TIAB] OR “Medication Access”[TIAB]))*	256
COCHRANE	*(rare diseases):ti,ab,kw AND (Orphan Drug Production OR Orphan Drug Production OR orphan drug OR high-cost drug):ti,ab,kw AND (Technology Assessment, Biomedical OR Health Services Accessibility OR Health Services Accessibility OR Universal Health Insurance OR Health Technology Assessment OR Universal Coverage OR Medication Access):ti,ab,kw*	3
Healthsystemsevidence	*(rare diseases):ti,ab,kw AND (Orphan Drug Production OR Orphan Drug Production OR orphan drug OR high-cost drug):ti,ab,kw AND (Technology Assessment, Biomedical OR Health Services Accessibility OR Health Services Accessibility OR Universal Health Insurance OR Health Technology Assessment OR Universal Coverage OR Medication Access):ti,ab,kw*	1



Fonte: Adaptada do Prisma Flow Diagram.

Figura 1. Fluxograma de seleção.

Tabela 2. Resumos dos achados dos estudos identificados nas bases de dados indexadas

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Gammie *et al.*, 2015	35 países (21 países da UE e 5 países asiáticos)	Revisão da literatura (1998 a 2014)	As soluções propostas de ATS para medicamentos destinados a portadores de condições de saúde raras incluem "análise de decisão de vários critérios" que considera medidas de: raridade, eficácia clínica, nível de pesquisa empreendido, nível de incerteza em torno da eficácia, medidas de acompanhamento, gravidade da doença, alternativas disponíveis e impacto orçamentário. Os recursos de saúde são, então, alocados com base no desempenho do medicamento contra esses critérios até que o orçamento associado seja consumido.
Pearson *et al*, 2018	Europa NICE (Reino Unido) SMC (Escócia)	Revisão da literatura MEDLINE (sem filtro temporal) NICE e SMC (2015-2016)	As soluções propostas de ATS para medicamentos para doenças raras devem incluir informações de experiência do paciente e a opinião clínica de forma sistemática, por meio de um processo de Delphi, sobre valores de parâmetros dentro do modelo econômico. Essa técnica amplamente utilizada visa alcançar um consenso em grupo sobre uma série de perguntas declaradas sobre um determinado tema por meio de um processo de comunicação em grupo.
Mestre-Ferrándiz *et al.*, 2020	Espanha	Revisão da literatura (2000 a 2017)	Os modelos de avaliação devem permitir a inclusão de critérios que não sejam a eficácia e o custo-efetividade na determinação do financiamento ou reembolso de medicamentos para doenças raras; são os chamados critérios humanísticos, que incluem justiça, equidade no acesso, regra de resgate e raridade. Seu uso na tomada de decisão poderia facilitar o acesso a medicamentos para doenças raras, pois poderiam ser favorecidos pelo uso dessas variáveis na avaliação. Na Espanha essa necessidade é regulamentada pela Lei de Garantias e Uso Racional de Medicamentos e Dispositivos Médicos, no entanto seu uso "efetivo" é desconhecido.

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Ollendorf *et al.*, 2018	Estados Unidos	Revisão narrativa	O autor destaca a necessidade de uma coalescência de abordagens internacionais para definir o nível de raridade que requer ação especial, para determinar quais adaptações da ATS tradicional são necessárias e a disposição dos principais tomadores de decisão dos Estados Unidos em adotar totalmente essas abordagens.
Brenna *et al.*, 2020	União Europeia e EUA	Revisão da literatura (1990 a 2018)	Ressalta a necessidade de regras comuns em nível internacional, com vistas à avaliação da sustentabilidade de um setor que, devido a esse vazio regulatório, possa se prestar aos comportamentos estratégicos e oportunistas dos produtores. Dentro dessa análise, é desejável a utilização de modelos de escolha de vários critérios que considerem uma série de variáveis que são úteis para avaliar tanto os critérios de precificação quanto de reembolso de medicamento para doenças raras. Por fim, as medidas que exigem implementação rápida incluem a criação de registros acessíveis internacionalmente contendo todas as informações de acompanhamento relativas à segurança e ao benefício clínico de cada medicamento para doença rara.
Usher *et al.*, 2019	Irlanda	Revisão da literatura (2012 a 2017)	Argumenta que um passo adicional para o processo de reembolso de medicamentos para doenças raras (não câncer) na Irlanda se baseia na criação de um comitê composto, principalmente, por médicos com *expertise* em doenças raras ou altamente especializadas, farmacêuticos, *expertise* em HTA, representantes de pacientes e representação do pagador de cuidados de saúde e da Autoridade de Informação e Qualidade em Saúde (HIQA). Sua responsabilidade é aconselhar o Grupo Nacional de Drogas (do serviço nacional de saúde) sobre qualquer benefício adicional fornecido pela droga que pode não ter sido capturado como parte do processo de ATS. O comitê se baseia em especialistas clínicos relevantes para a doença rara específica, bem como representantes de pacientes.
Rawson, 2020	Canadá	Revisão da literatura (2014 a 2018)	Destaca que o processo de ATS destinada a medicamentos para portadores de doenças raras não deve seguir a abordagem padrão para medicamentos e que existe a necessidade urgente de os governos federal, provincial e territorial implementarem uma estratégia abrangente de doenças raras, há muito esperada, que leve em consideração não somente os critérios como eficácia, segurança e qualidade de fabricação ou imposição de limite de custo-efetividade rígidos e baixos.
Kogushi *et al.*, 2020	Japão	Revisão da literatura (2009 a 2018)	O esquema da análise de custo-efetividade do Japão fundamenta o ajuste de preço das tecnologias avaliadas. Após a incorporação, os dados clínicos de acompanhamento de longo prazo e os dados do mundo real são considerados para novos ajustes de preço. Além disso, a abordagem de compartilhamento de risco ou outras considerações especiais referentes a outros países europeus seriam a abordagem potencial para reduzir a incerteza da eficácia clínica.
Iskrov *et al.*, 2016	Bulgária	Ensaio clínico aberto	O potencial de análise de decisão multicritérios é significativo no caso de tecnologias inovadoras de saúde e medicamentos para doenças raras, em particular. A avaliação e a reavaliação desses medicamentos tendem a ser uma das tarefas mais complicadas e conflitantes da ATS. Por isso, o aprimoramento do conhecimento sobre a viabilidade e integração do MCDA é de suma importância, pois o impulso pela inovação na medicina deve corresponder às necessidades dos pacientes, aos recursos do sistema de saúde e aos valores sociais. O ensaio de Iskrov (2016) criou um modelo de medição de valor do MCDA para avaliar e reavaliar medicamentos para doenças raras no contexto búlgaro, explorando preferências sobre escores de desempenho dos critérios de decisão, destacando dentre eles custo-efetividade, tratamento alternativo, gravidade da doença, segurança, impacto orçamentário, força da evidência, vulnerabilidade do grupo e efetividade clínica.

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Richter *et al.*, 2018	Canadá	Revisão da literatura (2004 a 2016)	O reconhecimento dos medicamentos para tratamento de doenças raras e ultrarraras pode facilitar o desenvolvimento de processos de avaliação de HTA que respondem adequadamente às limitações inerentes que parecem ser exclusivas. Fatores como tamanhos de estudo, dependência de ensaios descontrolados mais frequente, propensão de maior complexidade das moléculas complexas (biológicas) e custo podem ter contribuído para uma maior taxa de recomendações negativas de reembolso observada. O reconhecimento desses medicamentos como um subgrupo distinto pode facilitar o desenvolvimento de processos de avaliação de HTA que respondam adequadamente às suas limitações.
Baran-Kooiker *et al.*, 2018	Bulgária, França, Alemanha, Itália, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Ucrânia e Reino Unido	Revisão da literatura (até 2018)	Uma gama de modelos MCDA para HTA foi desenvolvida, cada um com abordagem, foco e complexidade ligeiramente diferentes, incluindo vários critérios que visam especificamente a doenças raras e avaliação de medicamentos para doenças raras. Uma discussão *multi-stakeholder* sobre estratégias fundamentais de *design* e implementação para modelos MCDA seria benéfica para esse fim.
Zelei *et al.*, 2016	Europa Oriental e Ocidental	Revisão sistemática (2000 a 2015)	A avaliação de medicamentos para doenças raras deve incluir múltiplos critérios para medir adequadamente o seu valor clínico agregado. A pesquisa encontrou apenas um pequeno número de estudos provenientes da Europa Central e Oriental, portanto as políticas europeias sobre medicamentos para doenças raras podem ser baseadas, em grande parte, em experiências nos países da Europa Ocidental. Mais pesquisas devem ser feitas no futuro na Europa Central e Oriental, porque o financiamento de medicamentos para doenças raras de alto preço envolve um fardo maior para esses países.
Hughes-Wilson *et al.*, 2012	União Europeia	Revisão narrativa	Proposição do desenvolvimento de um novo sistema de avaliação com base em vários critérios de avaliação ponderados (raridade, nível de pesquisa empreendido, nível de incerteza de eficácia, complexidade da fabricação, medidas de acompanhamento, gravidade da doença, alternativas disponíveis, nível de impacto na condição, uso em indicação única ou não), que serviria como uma ferramenta para os governos dos Estados-membros.
Sussex *et al.*, 2013	Austrália, França, Alemanha, Itália, Japão, Holanda, Espanha, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos	Ensaio clínico aberto	Uma abordagem MCDA para avaliação do valor do tratamento de doenças raras tem o mérito de garantir a compreensão compartilhada dos elementos de valor, bem como uma clara articulação de trocas entre esses elementos. Pilotamos essa abordagem com sucesso com representantes do grupo de pacientes e especialistas em economia clínica e de saúde que aconselham órgãos e pagadores de HTA. A abordagem oferece uma possível construção para uma orientação mais abrangente para a tomada de decisão da HTA destinada a medicamento para portadores de doenças raras.
Nicod *et al.*, 2019	Inglaterra, Escócia, Suécia e França	Ensaio clínico aberto	Tomadores de decisão do HST em torno da natureza dos critérios incluem considerações referentes ao impacto da nova tecnologia, incluindo seu impacto além dos benefícios diretos para a saúde e na prestação de serviços especializados, custos para o NHS e Serviços Sociais Pessoais e valor para o dinheiro. Na Europa, o projeto MoCA fornece um mecanismo para os países europeus colaborarem no acesso de medicamentos a pacientes com doenças raras, por meio de uma abordagem voluntária baseada no diálogo, com interações flexíveis entre as principais partes interessadas para chegar a um acordo sobre o valor.

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Clarke *et al.*, 2020	Reino Unido	Revisão da literatura (2015 a 2020)	Uma melhor compreensão dos desafios no desenvolvimento de medicamentos para medicamentos para doenças raras e uma orientação mais clara para os tomadores de decisão sobre a navegação da incerteza no processo de HTA podem promover maior equidade no acesso a medicamentos em condições raras e comuns. As propostas atuais incluem uma revisão dos modificadores, para atualizar o modificador atual para tratamentos que prolongam a vida com um novo modificador para a gravidade da doença. Além disso, há um reconhecimento nas propostas de que deve haver maior aceitação da incerteza e do risco em circunstâncias definidas, como doenças raras, tecnologias inovadoras e tecnologias com benefícios significativos. A importância dos acordos de acesso gerenciado no monitoramento e controle dessa incerteza e risco também é enfatizada.

Fonte: Elaboração própria.

Eficácia, efetividade e segurança

Em termos de avaliação da eficácia, efetividade e segurança dos medicamentos para tratamento das doenças raras, foi notória a dificuldade em identificar evidências científicas robustas diante da escassez de estudos sobre esses critérios (Brenna *et al.*, 2020). Em países como Japão e Estados Unidos, onde a necessidade de disponibilizar terapias inovadoras dispõe de políticas internas baseadas no ajuste de preços, as incorporações de medicamentos para doenças raras se tornam menos complexas, evidenciando-se pelos números de produtos incorporados nesses países (Kogushi *et al.*, 2020). Contudo, em processos de ATS com a estrita dimensão de que apenas medicamentos com fortes evidências de eficácia e segurança sejam aprovados, os medicamentos para doenças raras geralmente têm alta probabilidade de recomendações de reembolso negativas. Isso porque tal abordagem de ATS tende a ser mais rigorosa, por exemplo, exigindo evidências de grandes ensaios clínicos randomizados (ECRs), que muitas vezes são difíceis de realizar para doenças raras (Rawson, 2020).

De acordo com as conclusões dos estudos identificados nas bases indexadas, apesar das diferenças contextuais, as agências reguladoras estão dispostas a aceitar uma certeza menor de evidências para medicamentos para doenças raras. São frequentes as situações, como, por exemplo, da Holanda, em que a agência gera recomendações para os casos de incerteza probatória, permitindo o reembolso antecipado, mas "condicional" para certos tratamentos promissores, com a necessidade de gerar evidências do mundo real e realizar uma avaliação farmacoeconômica atualizada periodicamente (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

Custo-efetividade

O critério de custo-efetividade é amplamente discutido por todos os entes envolvidos nos processos de ATS de medicamentos e consta como critério fundamental. No entanto, as práticas padronizadas de ATS requerem comumente padrões de evidência com análises formais de custo-efetividade a partir de ECRs. Tal questão é igualmente apontada como uma barreira em medicamentos para doenças raras, devido a falta típica de dados sobre a eficácia clínica, características das doenças, diagnóstico apropriado, conhecimento dos profissionais, pacientes, cuidadores e sociedade (Gammie *et al.*, 2015).

Considerando o desafio imposto pelas características inerentes aos medicamentos de doenças raras, diante do critério de custo-efetividade, observa-se que as agências de ATS têm sido menos propensas a serem guiadas pelos tradicionais limiares de custo-efetividade (do inglês, *cost-effectiveness thresholds*) ao definir a disposição a pagar para tratamentos para doenças raras. Isso fornece escopo para a incorporação de um limiar alternativo e até baseado no impacto do orçamento em estruturas de decisão de ATS específicas para esse fim (Richter *et al.*, 2018).

Contudo, em termos de tratativa dos desafios impostos, os estudos destacam que boa parte das nações, especialmente europeias, tem imposto limites explícitos para o custo-efetividade relacionado ao produto interno bruto (PIB) *per capita* (como Hungria e Polônia) ou o salário base mensal obrigatório (como Eslováquia), mas a raridade e a gravidade da doença não têm impacto sobre o valor explícito limiar. Tal fato ressalta a necessidade de constante discussão sobre o processo de ATS bem definido para a análise de custo-efetividade, melhorando a transparência das decisões políticas relacionadas aos medicamentos para doenças raras.

Impacto orçamentário

Na literatura analisada, o impacto orçamentário é um dos critérios mais citados dentro da ATS destinada a medicamentos para tratamentos de doenças raras, especialmente diante do impacto decisivo que essa tecnologia provocará nos gastos com saúde nos próximos anos (Brenna *et al.*, 2020).

Os autores apontaram que há deficiências nas análises de impacto orçamentário dos medicamentos para doenças raras, devendo ser avaliado de forma a considerar suas especificidades (Zelei *et al.*, 2016). Cabe destacar que, nos estudos que descrevem a ATS em multicritérios, o impacto orçamentário foi apresentado dentro dos itens a serem avaliados,

sendo destacada a necessidade de contrabalancear esse critério com critérios humanísticos como a raridade da doença (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

Perspectiva da sociedade

A inclusão de critérios humanísticos nos processos de ATS destinados ao tratamento de pacientes com doenças raras é destacada como fundamento básico nas adequações necessárias a ATS para medicamentos para doenças raras. O impacto social da doença e do tratamento na vida diária dos pacientes e cuidadores é destacado nos estudos de análises multicritérios como atributo essencial para a ATS nesse campo (Sussex *et al.*, 2013).

A tabela 3 apresenta uma síntese do mapeamento de critérios aqui discutido. Apesar de identificado um escopo de evidências, observa-se que é ainda escasso o estudo acadêmico em relação a esses critérios, em comparação à produção na ATS tradicional. Com esse propósito, ressalta-se a necessidade de complementação das evidências com informações provenientes das principais agências de ATS mundiais.

Caracterização da ATS para medicamentos para doenças raras nas agências selecionadas

A tabela 4 apresenta uma síntese das informações constantes nos documentos extraídos das páginas eletrônicas das agências de ATS selecionadas neste estudo.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O NICE foi instituído no Reino Unido em 1999 com o objetivo de criar diretrizes consistentes que pudessem consolidar os processos de incorporação e desincorporação de medicamentos no país. O fluxo específico do NICE direcionado para as tecnologias altamente especializadas (*highly specialised technology* – HST), entre as quais estão incluídos os medicamentos para pessoas com doenças ultrarraras, institui uma alternativa aos processos gerais destinados aos demais medicamentos (NICE, 2009).

Os medicamentos analisados por meio das HSTs têm suas recomendações emitidas por um conselho consultivo independente denominado *Highly Specialised Technologies Evaluation Committee* (HSTEC). O comitê é composto por representantes do NHS, organizações de pacientes, cuidadores, universidades e indústrias. Suas recomendações seguem abordagens apropriadas para fazer avaliações de valor científico e social, tendo como critérios: Natureza da condição, Eficácia clínica, Custos e benefícios e Impacto da tecnologia, além dos benefícios diretos à saúde (NICE, 2017).

Adicionalmente, cabe destacar como diferença fundamental o limiar de disposição a pagar pelos medicamentos avaliados nesse processo de ATS, que varia de £100.000 a £300.000 por QALY, refletindo um aumento de até 10 vezes em relação aos limiares tradicionais adotados pela agência. Em termos gerais, quando a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ultrapassa o valor de £100.000 por QALY, os julgamentos passam a levar em consideração pesos relacionados à magnitude da melhoria terapêutica adicional, conforme o valor absoluto de QALY adicional (CADTH, 2021). Para que esse peso seja aplicado, será necessário haver evidências convincentes de que o tratamento oferece ganhos significativos de QALY. Dependendo do número de QALYs adquiridos ao longo da vida dos pacientes, ao comparar a nova tecnologia com seu(s) comparador(es) relevante(s), o comitê aplicará um peso entre 1 e 3, usando incrementos iguais, para um intervalo entre 10 e 30 QALYs ganhos, conforme resumido na tabela 3 (NICE, 2017).

Tabela 3. Mapeamento dos aspectos relacionados à avaliação da incorporação de medicamentos para doenças raras nos dados disponíveis nas fontes de evidências das bases indexadas

Critérios de avaliação	Inglaterra (NICE)	Canadá (CADTH)	Austrália (PBAC)	Irlanda (NCPE)	Escócia (SMC)	Alemanha (G-BA)	Japão	Espanha
Efetividade e segurança	X	X	X	X	X			X
Custo-efetividade	X	X	X	X	X	X	X	X
Impacto orçamentário	X	X	X	X	X	X		X
Perspectiva da sociedade	X			X	X			

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4. Caracterização da ATS para medicamentos para doenças raras nas agências selecionadas

Critérios de avaliação	NICE	CADTH	PBAC	IQWIG	Pharmac	ICER	HAS	Conitec
Comitê específico	X							
Limiar alternativo de disposição a pagar	X			X	X	X		
Incorporação condicionada	X						X	
Outras abordagens	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5. Critérios de pesos do QALY adotados pelo *Highly Specialised Technologies Evaluation Committee*

Ganho incremental de QALY	Peso
Menor ou igual a 10	1
11-29	Entre 1 e 3 (usando incrementos iguais)
Maior ou igual a 30	3

Fonte: NICE, 2017.

Da mesma forma, é importante destacar um tratamento diferencial em relação à taxa de desconto a ser adotada nas tecnologias altamente especializadas. Por exemplo, uma taxa anual de desconto de 1,5% (em vez da tradicional taxa de 3,5%) para custos e benefícios pode ser considerada pelo comitê se for altamente provável que, com base nas evidências apresentadas, os benefícios de saúde a longo prazo sejam prováveis de serem alcançados. Por fim, o comitê prevê ainda a possibilidade de entrada da terapia em uma proposta de acordo de compartilhamento de risco (Iskrov *et al*., 2016).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)

O PBAC é um órgão especializado independente nomeado pelo governo australiano. Os membros incluem médicos, profissionais de saúde, economistas da saúde e representantes do consumidor. Ao recomendar um medicamento para listagem, o PBAC leva em consideração as condições médicas para as quais o medicamento foi registrado para uso na Austrália, sua eficácia clínica, segurança e custo-benefício ("valor pelo recurso"), em comparação com outros tratamentos (Australian Government Department of Health, 2021).

Contudo, não foi identificada uma proposta específica para ATS direcionada para medicamentos para tratamento de doenças raras pelo PBAC. Em termos gerais, é apenas na fase de recomendação do processo que se observam direcionamentos destinados a esses medicamentos, por meio de um dispositivo denominado "Regra de Resgate", que faz menção ao valor de resgate de vida independentemente do custo do tratamento (CADTH, 2021).

O dispositivo mencionado permite que sejam convocadas novas reuniões para os casos em que as recomendações do PBAC rejeitem incorporações que atendam aos critérios adotados pela regra. De maneira geral, são critérios que fazem menção a gravidade, incidência, assistência à saúde inadequada e evidências de melhora clínica com uso da tecnologia. O objetivo dessas reuniões seria obter informações adicionais das partes interessadas em relação ao medicamento em análise (CADTH, 2021).

O PBAC também considera o acompanhamento de critérios de elegibilidade específicos do paciente para o medicamento, bem como requisitos contínuos de monitoramento, que, uma vez aprovados para a terapia, devem ser atendidos para financiamento inicial e contínuo (Baran-Kooiker *et al*., 2018).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

A CADTH conduz e emite as recomendações de reembolso para programas federais, provinciais e territoriais no território canadense, com exceção de Quebec. Em nossa busca, observou-se que a agência não possui recomendações específicas para a ATS destinada aos medicamentos utilizados para pessoas com doenças raras (CADTH, 2006).

Em termos gerais, a avaliação da CADTH destinada a esses medicamentos segue os mesmos processos de submissão inicial de outros medicamentos. As adaptações se fazem presentes na tratativa diferenciada nas lacunas de evidências, por exemplo, por meio da consideração de evidências derivadas de estudos clínicos não randomizados (Baran-Kooiker *et al*., 2018).

No processo de revisão, é aplicada uma abordagem modificada baseada na consideração de evidências de mundo real e maior envolvimento da comunidade clínica. A colaboração de painéis de especialistas no auxílio da identificação e tratativa das lacunas de evidência é uma das principais estratégias adotadas (CADTH, 2021).

Para tanto, o processo de recomendação é emitido por um dos três comitês permanentes e para os casos que atendem aos critérios adotados (risco de vida, baixa incidência, genética com baixa expectativa de vida, sobrecarga dos cuidadores e sistema de saúde, baixa produção de evidências científicas, ausência de tratamentos, alta morbidade e mortalidade). Nessas situações, esse comitê pode emitir recomendações em favor do reembolso, apesar das limitações das evidências (CADTH, 2021).

Pharmaceutical Management Agency (Pharmac)

A *Pharmaceutical Management Agency*, mais conhecida como Pharmac, é a agência governamental responsável pelas avaliações das tecnologias em saúde na Nova Zelândia. Foi criada em 1993 com o objetivo de fazer com que as empresas farmacêuticas oferecessem preços mais acessíveis. A agência possui processos de trabalho específicos à ATS para medicamentos para doenças ultrarraras e raras (Government, 2022)

Em termos gerais, as solicitações de medicamentos para tratamento de doenças ultrarraras incluem aquelas que já passaram por avaliação e obtiveram parecer negativo para incorporação. O processo de revisão para as condições raras inclui critérios específicos analisados por um subcomitê

de distúrbios raros, tais como: Necessidades do paciente; Necessidades do cuidador; Disponibilidade e adequação de tratamentos alternativos. Assim, tais critérios podem orientar decisões favoráveis aos medicamentos para doenças raras mesmo em situações de evidências menos robustas (Subcommitte *et al*., 2020).

Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

O ICER é uma organização estadunidense de pesquisa independente responsável por revisar de forma transparente todas as evidências disponíveis para ajudar a alinhar o preço de um tratamento com a melhora a vida dos pacientes e de suas famílias.

O instituto também possui orientações específicas no âmbito dos medicamentos de alto custo destinados ao tratamento de doenças ultrarraras. O processo é iniciado na identificação da condição específica de saúde e nas condições de ausência de ensaios clínicos em andamento ou planejados diante do tratamento dessa população. A revisão de evidências busca avaliar a eficácia clínica e fornece comentários e direcionamentos, observando os desafios na geração de evidências robustas no contexto das doenças raras. São ainda incluídas nesses relatórios descrições referentes a considerações dos tomadores de decisão e análise do cenário do custo social. Adicionalmente, o ICER também fornece resultados específicos de limiares de disposição a pagar, considerando uma faixa mais ampla de até US$ 500.000 por QALY, em vez dos tradicionais parâmetros de US$ 100.000 a 150.000 por QALY. Entretanto, seu documento norteador de valores cita que sistema de ponderação especial será aplicado a diferentes magnitudes de ganhos QALY ou à gravidade da linha de base da condição (ICER, 2020).

As recomendações são realizadas por um comitê especializado para os medicamentos que passaram pelo processo de revisão para doenças ultrarraras e seguem abordagens semelhantes às de outras intervenções, no entanto com uma estrutura-padrão norteada por diretrizes específicas (Institute, 2017). Dessa forma, semelhante ao observado nas orientações do NICE, é possível concluir que o ICER também adota um processo explícito para a avaliação de medicamentos para doenças ultrarraras.

Haute Autorité de Santé (HAS)

A HAS é a autoridade pública independente, de caráter científico, responsável pelos processos de ATS na França. Os processos administrativos e de revisão da HAS seguem os mesmos fluxos para medicamentos em geral e medicamentos utilizados no tratamento de portadores de doenças raras (La Has, 2022).

O que difere nos processos de ATS implementados pela HAS é a possibilidade de emissão de recomendações em favor do reembolso condicionado à geração de evidências adicionais para verificar o benefício clínico do medicamento incorporado até três anos após a sua incorporação (CADTH, 2021).

Dessa forma, é possível dizer que na França a expectativa de um benefício rápido advindo da incorporação de medicamentos raros, por exemplo, é legítima, graças a esse sistema de autorização temporária de uso. Em 2020, a HAS lançou um plano de ação destinado a promover o acesso às inovações para todos os pacientes, entre eles medicamentos inovadores tais como os destinados ao tratamento de doenças raras (HAS, 2020).

O plano de ação busca fortalecer o sistema de incorporação francês com ações para agilizar os processos de ATS por meio da identificação precoce das tecnologias com alto valor agregado e o desenvolvimento de reuniões iniciais para apoiar a evolução clínica e promover procedimentos de avaliação acelerada (o chamado *fast-tracking*) em doenças raras (HAS, 2020).

Sistema Único de Saúde – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec)

No âmbito dos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, não foi encontrado um fluxo ou tratativa específica para os processos de ATS da comissão. Sendo assim, os processos administrativos, de revisão e de recomendação em suas diretrizes metodológicas, seguem os mesmos trâmites dos demais medicamentos, no entanto cabe citar o trabalho da comissão no contexto da avaliação e recomendações dos protocolos e diretrizes clínicas a partir das quais ocorrem tratativas específicas para de diversas doenças, entre elas aquelas caracterizadas como raras (Conitec, 2022).

Apesar disso, destaca-se que recentes discussões sobre o uso de limiares de custo-efetividade tiveram como resultado a definição de critérios como a gravidade e o caráter raro de uma doença como condições apropriadas à aceitação de um limiar de até três vezes a referência adotada (sendo em 2022 o valor de referência de R$ 40.000,00). Da mesma forma, as recomendações sobre limiares da Conitec destacam a necessidade de discussões futuras sobre a avaliação específica dos casos de doenças ultrarraras (Brasil, 2022).

Discussão

A presente análise considerou vários aspectos das estratégias disponíveis de avaliação das demandas de incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras. Em termos gerais, é consistente a visão de que a ATS tradicional, fundamentada em evidências científicas robustas e estudos econômicos, pode se tornar uma importante barreira às incorporações de medicamentos para doenças raras, portanto necessitando de adaptações que busquem equilibrar as incertezas inerentes ao contexto (Moher *et al*., 2009). Por meio da análise dos artigos, várias iniciativas têm sido tomadas pelas nações, no entanto ficou evidente a necessidade de uma abordagem conjunta e padronizada entre as diferentes instituições. Os desafios impostos pelas

tecnologias medicamentosas de custos altamente elevados impossibilitam que países arquem com todos os custos sem comprometer seus orçamentos, especialmente aqueles cuja medicina socializada seja a base da assistência à saúde (Mestre-Ferrándiz *et al.*, 2020).

Nota-se, entretanto, que, mesmo em países desenvolvidos como o Canadá, o processo de ATS tradicional ainda é a principal base para a ATS de medicamentos para doenças raras. Nesse sentido, discute-se na literatura aqui identificada a necessidade comum de inclusão de novos critérios no processo de ATS para esse fim. Dentre os critérios a serem incluídos, destacaram-se os que fazem uso de atributos direcionados para as perspectivas sociais, provenientes de avaliações qualitativas realizadas com pacientes, cuidadores e especialistas, contribuindo para o equilíbrio dessa balança (Rawson, 2020). Várias nações já fazem uso de critérios humanísticos para esse fim, tanto por meio de processos explícitos em suas agências de ATS quanto de políticas e legislações próprias. Os autores destacam a possibilidade real de equilibrar as necessidades de avaliação de pontos quantitativos essenciais à ATS com a inclusão de critérios humanísticos provenientes de uma perspectiva da sociedade, de forma a deixar a decisão mais transparente, compensatória e eficiente (Souza *et al.*, 2018).

Dadas as diferenças nos sistemas nacionais de saúde e reembolso, bem como as variações locais na economia e nas políticas de doenças raras, seriam necessários modelos de ATS flexíveis e adaptáveis. O Método de Análise de Decisão Multicritérios (MCDA) pode capturar fatores além da análise de custo-efetividade padrão e oferecer uma gama de possibilidades que seriam adequadas para os processos de ATS em doença rara (Baran-Kooiker *et al.*, 2018).

Por outro lado, algumas agências de ATS de grande relevância no contexto mundial, por sua vez, têm buscado adaptar os processos de trabalho de ATS, quando se trata da análise de medicamentos para tratamento de pessoas com doenças raras. Cabe destacar as experiências com a criação de comitês especializados para o caso das doenças raras em nações como a Inglaterra, onde tais órgãos prestam assistência direta na elaboração dos pareceres e têm contribuído de forma importante nesse processo (Nicod *et al.*, 2019) com a estrutura específica para os processos de avaliação nessa área por meio da HSTEC (NICE, 2009). Outras agências consideram critérios específicos dentro de seus processos de ATS convencional. Vale ainda destacar os critérios na perspectiva social identificados, tais como necessidades do paciente, necessidade do cuidador, disponibilidade e adequação de tratamentos alternativos, como exemplo a Pharmac (Austrália) e a CADTH (Canadá) (NICE, 2009).

Paralelamente, existem alguns grupos de agências, como a HAS (França), que condicionam as incorporações de medicamentos para tratamento de doenças raras à geração de evidências adicionais após a incorporação. Em termos gerais, a necessidade de definir critérios que permitem contrabalancear as lacunas nas evidências, a busca de meios específicos de financiamento para esse grupo de medicamentos, bem como os parâmetros para definição de limiares de disposição a pagar, são estratégias a serem consideradas para realidades como a do Brasil (La Has, 2022). Algumas iniciativas conjuntas no continente europeu já podem ser vistas, apesar de incipientes, especialmente aquelas com incentivos direcionados a produção de evidências desse grupo de medicamentos e estímulo às pesquisas. Também seriam fundamentais iniciativas de padronização dos modelos de ATS destinadas a esse fim e no contexto crescente dos custos gerados no tratamento medicamentoso desse grupo de pacientes, sendo, por exemplo, essencial a rápida criação de registros acessíveis sobre a segurança, eficácia, custos e condições de qualidade de vida dos pacientes tratados (Ollendorf *et al.*, 2018).

Observa-se que alguns países com agências de ATS reconhecidas por seus trabalhos já possuem direcionamentos específicos, no entanto ainda com desafios éticos, sociais e científicos evidentes (NICE, 2009). No contexto brasileiro, os desafios não são diferentes. O país possui uma política nacional destinada à promoção da saúde das pessoas com doenças raras que contempla vários aspectos, no entanto as orientações referentes aos processos de ATS são incipientes. Apesar dos recentes direcionamentos em relação ao uso de limares de custo-efetividade, incluindo o contexto de doenças raras, considera-se que ainda são escassas as tratativas específicas para a temática quando se levam em consideração os processos de ATS.

Nesse contexto, uma alternativa pragmática para o governo brasileiro seria, semelhante a alternativas adotadas em outras agências de ATS, inicialmente considerar a possibilidade dentro da Conitec de um comitê especializado na análise ou resgate de propostas de incorporações de medicamentos utilizados para o tratamento de doenças ultrarraras, tendo critérios para a definição dos casos que devem levar em consideração e todos os aspectos relacionados a fragilidade das evidências e alto custo dos medicamentos.

Em se tratando das doenças raras no Brasil, considera-se que abordagens semelhantes às do NICE e ICER seriam facilmente adaptáveis ao processo vigente de ATS da Conitec. Como exemplo, é possível implementar a ponderação a partir dos ganhos incrementais de QALY e definição de taxas de desconto correlacionadas aos esses ganhos (CADTH, 2021). Da mesma forma, a tratativa para a fragilidade das evidências relacionadas a essas doenças e seu tratamento podem, além da abordagem conjunta em nível internacional, contar com processos de incorporação condicional, assim como realizado na França, onde a agência nacional francesa (HAS), em conjunto com grupos de pacientes fomentados pelo governo, gera dados contínuos que balizam a continuidade ou

descontinuidade do tratamento medicamentoso no país (La Has, 2022).

Limitações

Apesar de sua busca sistemática em bases indexadas e procura manual por diretrizes na ATS em doenças raras, nosso estudo possui algumas limitações que devem ser consideradas em sua interpretação. O processo de revisão rápida retornou um reduzido número de publicações referentes à temática. Tal limitação pode refletir a baixa disponibilidade de evidências acadêmicas na investigação das doenças raras e natureza de sua diversidade, como também pode ser reflexo do escopo reduzido de fontes de informação de nossas buscas. Outra limitação importante diz respeito à origem das publicações e documentos analisados, não tendo sido encontradas publicações originadas de países da América Latina nas bases indexadas. Por fim, destaca-se que, nas buscas nas agências de ATS selecionadas, não foram encontrados documentos formais específicos no contexto do processo de ATS destinados aos medicamentos para tratamento de doenças raras, não sendo possível afirmar a inexistência de suas políticas, podendo ser meramente uma limitação de nossa busca, e não das políticas em si, caso não estejam explícitas nas bases consultadas.

Conclusão

Considerando as análises realizadas nos estudos e documentos selecionados, podemos concluir que o processo de ATS destinado a medicamentos para pessoas com doenças raras possui diversos desafios inerentes ao seu contexto. As análises mostraram a necessidade de trabalhar um modelo de ATS que permita considerar tais discrepâncias.

A adoção de critérios adicionais se destaca dentre as iniciativas implementadas na atualidade, e a criação de uma proposta de ATS harmonizada a esses critérios é um possível caminho a ser seguido. Concomitante a isso, iniciativas internacionais sobre o tema, especialmente na América Latina, no sentido de incentivo a pesquisa e inovação na área, complementariam as ações na direção de se consolidarem tais propostas.

Dentre as iniciativas identificadas nos documentos encontrados por meio das buscas nas agências de ATS que seriam factíveis à adoção no processo brasileiro, cabe destacar a possibilidade de busca por critérios, parâmetros ou até mesmo comitês especializados no processo em doenças raras. Sugere-se a necessidade de formulação de grupos de trabalho com o objetivo de estabelecimento de um processo de ATS para medicamentos destinados aos indivíduos com doenças raras, destacando-se a formulação de recomendações de limiares de disposição a pagar, critérios humanísticos adicionais, liberação da terapia com proposta de acesso condicionada ao resultado e produção científica especializada fomentada em conjunto com organizações de pacientes, indústria e redes internacionais.

Referências bibliográficas

Anderson S, Allen P, Peckham S, Goodwin N. Asking the right questions: Scoping studies in the commissioning of research on the organisation and delivery of health services. Health Res Policy Syst. 2008;6:1-12.

Baran-Kooiker A, Czech M, Kooiker C. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs – a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? Front Public Health. 2018;6:287.

Botelho RG, de Oliveira C da C. Literaturas branca e cinzenta: Uma revisão conceitual. Cienc Inf. 2015;44(3):501-13.

Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação e tecnologias em saúde (Conitec). Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n° 199/2014. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Priorização de protocolos e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com doenças raras. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

Brenna E, Polistena B, Spandonaro F. The implementation of health technology assessment principles in public decisions concerning orphan drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(6):755-64.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). About CADTH [Internet]. CADTH.ca. 2006. Available from: https://www.cadth.ca/about-cadth.

Clarke S, Ellis M, Brownrigg J. The impact of rarity in NICE's health technology appraisals. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2021;16(1):1-7. Available from: https://doi.org/10.1186/s13023-021-01845-x.

de Souza Júnior PRB, Szwarcwald CL, Damacena GN, Stopa SR, Vieira MLFP, de Almeida W da S, et al. Health insurance coverage in brazil: Analyzing data from the national health survey, 2013 and 2019. Cien Saude Colet. 2021;26:2529-41.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). PCDT em elaboração [Internet]. conitec.gov.br. [cited 2022 Feb 19]. Available from: http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao.

Gammie T, Lu CY, Ud-Din Babar Z. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. PLoS One. 2015;10(10):1-24.

Government P | NZ. Who we are [Internet]. Pharmac | New Zealand Government. [cited 2022 Feb 19]. Available from: https://pharmac.govt.nz/about/who-are-we/.

Hamel C, Michaud A, Thuku M, Skidmore B, Stevens A, Nussbaumer-Streit B, et al. Defining rapid reviews: a systematic scoping review and thematic analysis of definitions and defining characteristics of rapid reviews. J Clin Epidemiol. 2021;129:74-85.

Australian Government Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership [Internet]. 2021. Available from: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac.

Hughes-Wilson W, Palma A, Schuurman A, Simoens S. Paying for the Orphan Drug System: Break or bend? Is it time for a new evaluation system for payers in Europe to take account of new rare disease treatments? Orphanet J Rare Dis. 2012;7(1):1-8.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Modifications to the ICER value assessment framework for treatments for ultra-rare diseases. 2017 (Update January 31, 2020). Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_URD_Framework_Adapt_013120.pdf.

Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Multi-criteria decision analysis for assessment and appraisal of orphan drugs. Front Public Health. 2016;4:1-13.

Kogushi K, Ogawa T, Ikeda S. An impact analysis of the implementation of health technology assessment for new treatment of orphan diseases in Japan. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2020;20(5):455-71.

La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2022 Feb 19]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref.

Lima SGG, Brito C de, Andrade CJC de. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. Cie Saude Colet. 2019;24(5):1709-22.

Melo DG, Germano CMR, Porciúncula CGG, de Paiva IS, Neri JI da CF, de Avó LR da S, et al. Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). Interface Commun Heal Educ. 2017;21:1205-16.

Mestre-Ferrándiz J, Iniesta M, Trapero-Bertran M, Espín J, Brosa M. Análisis de la evolución en el acceso a los medicamentos huérfanos en España. Gac Sanit. 2020;34(2):141-9.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). History of NICE| Who we are | About | NICE. [Internet]. 2009. Available from: www.nice.org.uk/about/who-we-are/history-of-nice

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. Available from: https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICEhighly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-g.

Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. Health Policy (New York) [Internet]. 2019;123(2):140-51. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.03.009.

Novaes HMD, Soárez PC de. Doenças raras, drogas órfãs e as políticas para avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. Sociologias. 2019;21(51):332-64.

Ollendorf DA, Chapman RH, Pearson SD. Evaluating and Valuing Drugs for Rare Conditions: No Easy Answers. Value Heal [Internet]. 2018;21(5):547-52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.008.

Paim JS. Thirty years of the unified health system (SUS). Cien Saude Colet. 2018;23(6):1723-8.

Pearson I, Rothwell B, Olaye A, Knight C. Economic Modeling Considerations for Rare Diseases. Value Health [Internet]. 2018;21(5):515-24. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.02.008

HAS. Plan d ' action pour l ' évaluation des médicaments innovants. 2020;1–7.

Rawson NSB. Alignment of health technology assessments and price negotiations for new drugs for rare disorders in Canada: Does it lead to improved patient access? J Popul Ther Clin Pharmacol. 2020;27(1):e48-64.

Richter T, Janoudi G, Amegatse W, Nester-Parr S. Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):1-9.

Sartori DJ, Leivas PGC, de Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IVD. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: A doença de Fabry no Rio Grande do Sul. Cien Saude Colet. 2012;17(10):2717-28.

Souza A, Santos M, Cintra M. Análise de Decisão Multicritérios (MCDA): uma revisão rápida sobre os critérios utilizados na Avaliação de Tecnologias em Saúde. J Bras Econ da Saúde. 2018;10(1):64-74.

Subcommittee RD, Committee TA, Subcommittees P, Subcommittee RD, Subcommittee RD, Rare T, et al. Record of the Rare Disorders Subcommittee meeting held at PHARMAC on 24 September 2019 (record for web publishing). 2020;2019(September 2019):1-33.

Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. Value Health [Internet]. 2013;16(8):1163-9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.10.002

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers' Decision-Making Processes [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 5]. Available from: https://www.cadth.ca/drugs-rare-diseases-review-national-and-international-health-technology-assessment-agencies-andUsher C, McCullagh L, Tilson L, Barry M. Analysis of Health Technology Assessments of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017. Pharmacoeconom Open [Internet]. 2019;3(4):583-9. Available from: https://doi.org/10.1007/s41669-019-0136-1

Zelei T, Molnár MJ, Szegedi M, Kaló Z. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2016;11(1):1-11. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0455-6