



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

LYON RICHARDSON DA SILVA NASCIMENTO

ESTRATÉGIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA
MEDICAMENTOS EM DOENÇAS RARAS: Uma Revisão Rápida de Escopo

RIO DE JANEIRO
2022

LYON RICHARDSON DA SILVA NASCIMENTO

ESTRATÉGIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA
MEDICAMENTOS EM DOENÇAS RARAS: Uma Revisão rápida de escopo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientador: Ivan Ricardo Zimmermann

RIO DE JANEIRO

2022

N244e Nascimento, Lyon Richardson da Silva.

Estratégias de avaliação de tecnologias em saúde para medicamentos em doenças raras: uma revisão rápida de escopo / Lyon Richardson da Silva Nascimento. – Rio de Janeiro, 2022.

61 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2. Medicamentos órfãos. 3. Doença rara. I. Título.

LYON RICHARDSON DA SILVA NASCIMENTO
ESTRATÉGIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA
MEDICAMENTOS EM DOENÇAS RARAS: Uma Revisão rápida de escopo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ivan Zimmermann
Orientador
Universidade de Brasília

Prof. Dr^a. Marisa Santos
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr^a. Marcia Ferreira Teixeira Pinto
Membro interno
Instituto Fernandes Figueira

Prof. Dr. Natan Monsores de Sá
Membro externo
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Magliano
Membro suplente
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Ricardo Fernandes
Membro suplente
Instituto Nacional do Câncer

Este trabalho é dedicado a Deus, por ter me capacitado e estado comigo em todos os instantes de minha vida. Dedico também a minha amada mãe, Valdene Pereira da Silva Nascimento, por ser meu porto seguro, meu exemplo e meu apoio incondicional. Dedico também a minha irmã, Carla Layana da Silva Nascimento por estar sempre a disposição de me amparar. Por fim, dedico a família e amigos, por todo apoio e ajuda para que esse momento se tornasse possível.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos aqueles que estiveram me apoiando nessa conquista, em especial minha mãe e minha irmã, Valdene Pereira da Silva Nascimento e Carla Layana da Silva Nascimento, das quais tenho imenso orgulho, admiração e respeito. Amo vocês, pois foram indispensáveis para que essa conquista se realizasse.

Gostaria de agradecer às chefes da Divisão de Enfermagem do HU-UFPI, Dra. Samila Ribeiro Gomes, Dra. Jessica Pereira Costa e Dra. Danielle Pereira Dourado pelo apoio durante todo o processo seletivo e participação das aulas, vocês foram essenciais para essa conquista.

Gostaria de aproveitar e agradecer a todos amigos de turma do mestrado, que tanto apoiaram no dia a dia dos trabalhos incansáveis.

Gostaria de agradecer, especialmente, ao professor Dr. Ivan Ricardo Zimmerman por toda paciência, disponibilidade, motivação e apoio durante todas as etapas da construção desse trabalho. Sem Dúvida um exemplo de profissional que tive o prazer de ter como orientador.

Agradeço imensamente a professora Dr.^a Marisa da Silva Santos, pelo apoio e contínua disponibilidade para atender as necessidades individuais e coletivas da turma. Extraordinário o seu empenho e o seu compromisso diante do curso e da necessidade de nos fazer aprender. Sempre terei imenso prazer em dizer que fui seu aluno. Muito obrigado.

RESUMO

Introdução: A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) engloba saberes e métodos para balizar cientificamente a decisão dos gestores na adoção de tecnologias em saúde. Considera evidências referentes aos benefícios clínicos, perfil epidemiológico, inovação, custo-efetividade, considerações éticas e de equidade no seu processo de avaliação. No campo de avaliação de medicamentos em doenças raras, é desafiador o trabalho da ATS dada a baixa disponibilidade de evidências e o alto custo das tecnologias envolvidas.

Objetivo: Analisar as estratégias disponíveis de avaliação das demandas de incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras em sistemas de saúde.

Métodos: 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, também foram realizadas buscas nas Agências de ATS dos seguintes países: Brasil, Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Reino Unido, França, Estados Unidos e Alemanha. A síntese dos resultados foi qualitativa com o agrupamento nos grandes eixos temáticos: Segurança e efetividade, Custo-efetividade, Impacto Orçamentário e Perspectiva da sociedade.

Resultados: Foram identificadas 267 publicações, sendo 16 selecionadas das bases de dados indexadas e 7 da literatura cinzenta. Os estudos analisados descrevem estratégias dos processos de ATS para o grupo de medicamentos em doenças raras. Nos documentos e sites das agências pesquisadas a definição de limiares de pagamento, criação de comitês e definição de critérios específicos para tratativa da temática, foram as considerações específicas identificadas. Dentre outras ações identificadas, cabe destacar a definição de critérios específicos para o caso das doenças raras e os incentivos para produção de evidências.

Conclusões: A adoção de critérios específicos harmonizada com ao atual modelo de ATS é um possível caminho a ser seguido no contexto dos medicamentos para doenças raras. Concomitante a isso, abordagens conjuntas entre países, no sentido de incentivo a pesquisa, e a criação de comitês específicos para tratativa do tema nas agência de ATS complementariam as ações na direção da consolidação desse trabalho.

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias em Saúde; Medicamentos órfãos; Doença rara.

ABSTRACT

Introduction: Health Technology Assessment (HTA) encompasses knowledge and methods to scientifically determine the decision of managers to adopt health technologies. It considers evidence regarding clinical benefits, epidemiological profile, innovation, cost-effectiveness, ethical and equity considerations in its evaluation process. In the field of evaluation of medicines in rare diseases, the work of HTA is challenging given the low availability of evidence and the high cost of the technologies involved. **Objective:** To analyze the available strategies to evaluate the demands of incorporation of medicines for the treatment of rare diseases in health systems. **Methods:** A quick review was performed with a structured search in the Medline (via Pubmed), Cochrane Library and Health Systems Evidence databases. Studies on evaluation strategies for medicines used to treat rare diseases were included. In addition, searches were also carried out in the ATS Agencies of the following countries: Brazil, Australia, New Zealand, Canada, the United Kingdom, France, the United States and Germany. The synthesis of the results was qualitative with the grouping of the main ones in thematic axes: Security and effectiveness, Cost-effectiveness, Budget Impact and Perspective of society. **Results:** 267 publications were identified, of which 16 were selected from the indexed databases and 7 from the grey literature. The studies analyzed describe strategies of HTA processes for the group of medicines in rare diseases. In the documents and websites of the agencies researched the definition of payment thresholds, creation of committees and definition of specific criteria for dealing with the subject, were the specific considerations identified. Among other actions identified, it is worth highlighting the definition of specific criteria for rare diseases and incentives to produce evidence. **Conclusions:** The adoption of specific criteria harmonised with the current HTA model is a possible path to be followed in the context of orphan drugs. Concomitant to this, joint approaches between countries, in the sense of encouraging research, and the creation of specific committees to deal with the theme in the HTA agencies complement the actions in the direction of the consolidation of this work.

Palavras-chave: Health Technology Assessment; Orphan Drugs; Rare Disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção das publicações	24
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumos dos achados dos estudos incluídos.....	26
Tabela 2: Mapeamento dos aspectos relacionados à avaliação da incorporação de medicamentos para doenças raras nos dados disponíveis.....	31
Tabela 3: Caracterização da ATS para medicamentos em Doenças raras nas agências selecionadas.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia
DGITIS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
MCDAs	Multiple-criteria decision analysis
MS	Ministério da Saúde
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E O ACESSO A MEDICAMENTOS	13
1.2 A AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	14
1.3 A ATS NO CONTEXTO DAS DOENÇAS RARAS	17
2 OBJETIVOS	21
2.1 OBJETIVO GERAL	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3 MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 DELINEAMENTO	22
3.2 PROTOCOLO DE REGISTRO	23
3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	23
3.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	24
4 RESULTADOS	25
4.1 SELEÇÃO DE FONTES DE EVIDÊNCIAS	25
4.2 CARACTERÍSTICAS DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS NAS BASES DE DADOS INDEXADAS	27
4.2.1 Caracterização dos critérios das fontes de evidências das bases indexadas	32
4.2.2 Caracterização da ATS nas agências selecionadas	35
5 DISCUSSÃO	46
6 LIMITAÇÕES	50
7 CONCLUSÕES	51
REFERÊNCIAS	52
APÊNDICES	56

1 INTRODUÇÃO

1.1 O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E O ACESSO A MEDICAMENTOS

A constituição de 1988 inseriu o direito à saúde no rol dos direitos sociais dos cidadãos brasileiros. Com o objetivo de atender as determinações constitucionais, em 1990, foi implantado o Sistema Único de Saúde (SUS), fundamentado em princípios e diretrizes que conduzem ao desenvolvimento de ações sobre o ambiente e sobre a pessoa visando à promoção, proteção, recuperação da saúde e reabilitação (1). O SUS foi então regulamentado pela Lei 8.080/1990, tendo como princípios e diretrizes: universalidade de acesso em todos os níveis de assistência à saúde; igualdade na assistência, sem preconceitos e privilégio de qualquer gênero; integralidade da assistência; participação da comunidade; e descentralização político-administrativa. Cabe citar também, a Lei 8.142/1990 que, dentre outras providências, dispôs sobre a participação da comunidade na gestão do SUS, prevendo a criação das Conferências e os Conselhos de Saúde (1).

O SUS é um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, em um país de dimensões continentais com mais de 211 milhões de pessoas, onde 71,5% delas dependem exclusivamente do sistema para diagnosticar e tratar problemas de saúde (2). O sistema tem avançado historicamente com medidas de descentralização, investimento em pesquisas, desenvolvimento técnico-científico, formação de pessoal, participação do controle social e ampliação das ações de assistência terapêutica integral, inclusive Assistência Farmacêutica (3). No contexto das ações que visam o acesso e uso racional dos medicamentos e insumos, destaca-se que foi instituída em 2004 a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF). Na prática, além de programas específicos, como o programa Farmácia Popular, a assistência farmacêutica no SUS é dividida em três grandes estratégias: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (4). O Componente Básico da Assistência Farmacêutica visa a implementação das normas de execução e financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica, com base na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica se direciona aos programas de saúde coordenados nacionalmente pelo Ministério da Saúde, com destaque aos programas de enfrentamento a doenças endêmicas e negligenciadas, como exemplo os medicamentos dos programas DST/AIDS, controle da tuberculose, hanseníase e malária (4). Por fim, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) foca no acesso aos medicamentos que fazem parte das linhas completas de cuidado, independentemente do nível de atenção à saúde, estabelecidas por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que orientam o diagnóstico, prescrição e uso racional dos medicamentos (20).

No contexto do acesso a medicamentos no SUS, a lei nº 12.401 de 2011, foi mais um importante marco legal para o SUS, estabelecendo um direcionamento preciso para os processos de incorporação de tecnologias em saúde(5). A partir de sua promulgação as práticas de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), fortemente implantadas nos sistemas de saúde dos países desenvolvidos, foram devidamente institucionalizadas no Brasil (6). Nesse aspecto, cabe destacar o papel que os PCDT passaram a exercer na implementação do acesso a tecnologias no SUS. Desde suas primeiras versões no início dos anos 2000 e com sua previsão e definição na mesma Lei nº 12.401 de 2011. Desde então, os PCDT são os documentos oficiais com recomendações dirigidas a orientar o cuidado prestado ao paciente, contemplando medidas de prevenção, diagnóstico, tratamento (medicamentoso e não medicamentoso), reabilitação e monitoramento (7).

1.2 A AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (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.”

A ATS trabalha com análises da segurança, eficácia, eficiência e impacto socioeconômico, para tanto considerando evidências referentes aos benefícios clínicos, perfil epidemiológico, inovação, custo-efetividade, considerações éticas e de equidade. Como principais fontes de evidências destacam-se os Ensaios Clínicos Randomizados e suas sínteses por meio de Revisões Sistemáticas, sendo complementadas com as avaliações de custo-efetividade e impacto orçamentário (8). Dessa forma, a ATS se apoia na ideia da racionalidade técnico-científica e se apresenta como proposta para formulação de políticas públicas de saúde fundamentadas na imparcialidade e no conhecimento científico. As ações da ATS buscam assim contribuir para a eficiência no acesso aos serviços de saúde, melhor efetividade e qualidade dos serviços e, por fim, maior sustentabilidade financeira do serviço de saúde (8).

Mundialmente, as práticas de ATS têm sido institucionalizadas por meio da criação de órgãos e agências reguladoras, as quais tem se organizado e trabalhado de forma colaborativa em redes locais e internacionais de apoio (como exemplo, a rede brasileira Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), a rede das américas RedETSA e a rede internacional INAHTA). Suas ações se estabelecem na fronteira entre a ciência e a política e tem sido cruciais frente as necessidades de informar os formuladores de políticas sobre as implicações do desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias de saúde (9).

No Brasil, a implementação prática dos processos de ATS é consolidada na publicação de Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e Relatórios de Recomendação das demandas de incorporação. Estão ambos os documentos sob a responsabilidade da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), criada pela lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (5). A Conitec, de acordo com o Decreto presidencial 7646/2011, possui em sua composição uma Secretária Executiva, representada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), do Ministério da Saúde, que tem por objetivo assessorar a comissão nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (5).

Além da Secretaria Executiva, a Conitec é composta por um plenário com 13 membros, representantes dos principais atores envolvidos no processo de ATS no SUS:

I - Ministério da Saúde:

- a) Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, que o presidirá;
- b) Secretaria-Executiva;
- c) Secretaria Especial de Saúde Indígena;
- d) Secretaria de Atenção à Saúde;
- e) Secretaria de Vigilância em Saúde;
- f) Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa; e
- g) Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde;

II - Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS;

III - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

IV - Conselho Nacional de Saúde - CNS;

V - Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS;

VI - Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS; e

VII - Conselho Federal de Medicina - CFM.

O fluxo atualmente estabelecido para avaliação das demandas de incorporação de tecnologias pelo Ministério da Saúde parte da formalização da demanda à CONITEC pela parte interessada. Por sua vez, a Comissão faz suas análises padronizadas, libera uma recomendação preliminar para consulta pública e elabora relatório final de recomendação, que posteriormente é considerado pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) em sua decisão pela incorporação ou não da tecnologia (5).

Além das recomendações pautadas por evidências científicas, outra vertente de trabalho do processo de incorporação de tecnologias que ganhou força por meio das ações da Conitec, foi o aperfeiçoamento dos processos de avaliação econômica em

saúde. A avaliação econômica em saúde é definida como uma análise comparativa de estratégias em termos de custos e desfechos em saúde. Teve início na década de 1960, como ferramenta para auxiliar o processo de tomada de decisão e possibilitar maior retorno aos investimentos (10). Fundamentalmente os estudos de avaliação econômica precisam ser informados pela perspectiva para qual foram adotadas as análises: do sistema de saúde, do prestador de serviço ou da sociedade. A perspectiva adotada influencia diretamente a identificação, a mensuração e a valoração dos custos (10).

Dentre os tipos de avaliação econômica, as avaliações de custo-efetividade têm destaque na implementação a nível nacional e internacional. Considera desfechos relacionados aos ganhos de tempo de vida ou redução de tempo de incapacidade, tendo apontado como uma de suas vantagens utilizar desfechos concretos da prática clínica (10). As avaliações econômicas de custo efetividade podem direcionar a adoção de limiares como parâmetro para incorporação ou não de determinada tecnologia em saúde. O limiar de custo-efetividade pode ser extraído a partir dos resultados de estudos de avaliação econômica (razão de custo-efetividade incremental - RCEI) e podem orientar as decisões de incorporação de tecnologias em sistemas de saúde (9).

1.3 A ATS NO CONTEXTO DAS DOENÇAS RARAS

Desde 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem apontado a necessidade dos países iniciarem atividades de promoção e proteção à saúde de pessoas com doenças raras (11). Mesmo diante dos avanços provenientes da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, dos PCDT, dos processos de ATS com síntese de evidências clínicas e Avaliações Econômicas, ainda é notável uma importante limitação quando se considera o caso das tecnologias destinadas ao tratamento de pessoas com doenças raras.

Em termos gerais as doenças raras podem ser definidas como grupo de doenças crônico-degenerativas, de baixa prevalência, alta morbimortalidade e em sua maioria sem cura ou tratamento definitivo. A definição com base em estimativas de prevalência pode variar. A exemplo, temos os Estados Unidos que define 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. Alguns países adotam números bem menores, como é o caso da Austrália que considera a prevalência de 11/100.000 habitantes, e da Suécia de 10/100.000 habitantes. De acordo com a OMS, podem ser definidas como raras as condições que afetam até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos (12). Apesar do contexto de baixa prevalência, estima-se que o número de doenças raras registradas já ultrapasse 7.000 condições distintas e que o número de indivíduos acometidos esteja entre 6% e 8% da população do planeta, sendo que no Brasil, aproximadamente 13 milhões de pessoas possuem alguma condição rara (13).

Tal contexto de baixa prevalência repercute diretamente nas condições de estudo das tecnologias para elas direcionadas, por se tratarem de doenças com pequeno número de casos e, mesmo assim clinicamente heterogêneos, tornando ainda mais complexas as avaliações referentes à sua segurança, eficiência e eficácia (14). A toda essa situação ainda cabe ressaltar a questão orçamentária envolvida, visto que as tecnologias direcionadas para as doenças raras apresentam comumente custos elevados que entram em conflito com os critérios de eficiência na alocação de recursos. Essa realidade torna o acesso às tecnologias destinadas as doenças raras um dos atuais grandes desafios dos sistemas de saúde pública ao redor do mundo (14).

Dentre as tecnologias direcionadas aos indivíduos com doenças raras, os medicamentos têm papel de destaque, sendo muitas vezes a única alternativa de recuperação e manutenção da saúde desses pacientes. As incorporações dos medicamentos para doenças raras tem o seu custo aos sistemas públicos como uma barreira importante para sua incorporação (12).

Em atenção à ascensão das demandas relacionadas a essas e outras necessidades, em janeiro de 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) no SUS, resultado do trabalho de um Grupo instituído em 2012 com representantes pelo Departamento de Atenção Especializada e Temática/Coordenação de Média e Alta Complexidade, representantes da sociedade civil, especialistas em Genética médica e outros técnicos do Ministério da Saúde (11). A Política foi estruturada com base no cuidado integrado, definindo ações estratégicas em rede incluindo atenção primária, atenção domiciliar,

atenção especializada ambulatorial, atenção especializada ambulatorial hospitalar e centros especializados em reabilitação. Para sua implementação, considerando o grande número de doenças, a proposta foi organizada na forma de eixos estruturantes de acordo com características comuns, sendo definidos em torno das doenças de origem genéticas (Eixo I) e não genéticas (Eixo II) (15).

Em sua proposta, a Política não inclui definições sobre o tratamento específico para cada doença em seu escopo, entendendo que tal ação se dá no domínio das esferas governamentais responsáveis pela incorporação de tecnologias em saúde. Sendo destaque o papel da CONITEC, com a avaliação da solicitação de incorporação de tecnologias e a elaboração de PCDTs específicos (15).

Como ação vinculada à implementação da Política Nesse âmbito, vale destacar dentre as ações ministeriais a elaboração do relatório de Priorização de Protocolos e Diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com Doenças Raras. O relatório foi elaborado por meio da captação de opiniões da sociedade e perspectiva de especialistas com o intuito de estabelecer os temas prioritários para elaboração de PCDTs diante de mais de 8000 doenças raras (7).

É importante ressaltar que o alto custo das tecnologias destinadas a pessoas com doenças raras não tem apenas impacto no sistemas de saúde, como também nas famílias envolvidas no cuidado desses indivíduos, que além de lidar com o sofrimento, acabam tendo o orçamento familiar comprometido, ficando muitas vezes impossibilitadas de laborar por anos, com significativas perdas sociais, psicológicas e econômicas (16). A nível global, as questões bioéticas são consideradas outro grande dilema diante dessa realidade e acabam por tornar ainda mais complexa essa demanda. Frente às dificuldades de acesso ao direito universal de saúde integral conforme preconizado por nossa constituição por via administrativa, têm-se recorrido frequentemente ao sistema judiciário (17).

Muito relacionado a este contexto, o fenômeno da judicialização da saúde é caracterizado pelo aumento das ações judiciais para fins de obtenção de algum serviço ou produto na área de saúde, em face do Estado ou entidades de saúde complementar, tais como internações hospitalares, tratamentos específicos, medicamentos etc. Como exemplo do tamanho desta demanda, segundo dados do Conselho Nacional de Justiça,

no ano de 2016, tramitavam em todo o Brasil mais de 1,3 milhão de processos judiciais em que se discutiam temas relacionados com a saúde (18). O aumento dessas ações com sentenças que determinavam ao estado a disponibilização da tecnologia ao propositor da ação vem impactando de forma importante os cofres públicos. Segundo informações do Ministério da Saúde, os gastos com demandas judiciais saltaram de R\$ 139,6 milhões, em 2010, para R\$ 1,2 bilhão, em 2015, envolvendo, em grande parte, demandas relacionadas a doenças raras (18).

A massificação das demandas judiciais em saúde, que compromete o orçamento do estado e, da forma como tem se apresentado, fragmentada e desagregada, contribuem para um maior aumento dos custos das tecnologias, o que diminui ainda mais a capacidade do estado para aquisições e alocação de recursos. Para a tratativa dessa problemática do sistema é fundamental uma maior interação entre o poder judiciário, o poder executivo e o corpo técnico (6,18).

Por fim, dada essa complexa relação entre direitos, barreiras e limitações no âmbito das doenças raras, alguns autores defendem a ideia de avaliação da inclusão de medicamentos por meio de critérios diferenciados, utilizando princípios menos utilitaristas e levando em consideração tanto a vulnerabilidade da população atingida quanto à posição da sociedade em relação a essa inclusão, com definição de prioridades. Outra ação sugerida diz respeito à ideia de uma lista de medicamentos específica para doenças raras no Brasil, sendo fundamental a ação integrada das instituições envolvidas no processo de incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde (17).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

- Analisar as estratégias disponíveis de avaliação das demandas de incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras em sistemas de saúde.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Sintetizar os processos e critérios disponíveis de avaliação da incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras
- Analisar a aplicabilidade das estratégias disponíveis para o contexto da incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras para o Brasil.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão de escopo, que dentre outros objetivos visam o desenvolvimento de um ‘mapeamento de evidências e políticas’. A metodologia é definida como revisões não sistemáticas da literatura, em que ocorre o mapeamento de outros elementos importantes da literatura, como mapeamento conceitual e mapeamento de políticas. Alguns estudos de escopo também envolvem consultas com as partes interessadas, incluindo os usuários finais da pesquisa (19). Com o objetivo de padronizar a condução e o relatório da revisão, o relato da pesquisa seguirá as orientações da extensão PRISMA para revisão de escopo (PRISMA-ScR) (20). Dado que a presente revisão não tem apenas o objetivo de sintetizar os dados disponíveis, mas fornecer subsídios para uma proposta de política pública, têm-se o dilema de tempo e recursos necessários para uma revisão sistemática e a tomada de decisão dentro do complexo e efêmero contexto da oportunidade de formulação de políticas públicas. Nesse contexto, adota-se a aplicação do método de revisão rápida na presente revisão de escopo, entendendo-se a revisão rápida em sua definição como:

“Uma revisão rápida é 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” (21).

As etapas essenciais de uma revisão rápida são bastante variadas na literatura e dependem de cada cenário. Aqui, adota-se a proposta de Silva et al. (2018), onde, após consenso obtido com especialistas e atores estratégicos da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) no Brasil, foram definidos os seguintes elementos chave nas etapas de elaboração de uma revisão rápida (10):

- o Definição da questão estruturada de resposta rápida (com escopo restrito);

- o Definição dos critérios de elegibilidade para os tipos de estudo (preferencialmente revisões sistemáticas);
- o Estratégia de busca (limite de data e idioma) e fontes de informação (no mínimo duas);
- o Seleção de estudos (independente por dois profissionais);
- o Avaliação crítica dos estudos incluídos e do risco de viés para os desfechos de interesse;
- o Extração de dados dos artigos incluídos;
- o Resumo das evidências; e
- o Preparação do relatório

Exceto pela avaliação crítica e do risco de viés, considera-se que todos os demais elementos chave definidos em Silva et al. (2018) podem ser transpostos para o contexto da revisão de escopo e de síntese de políticas públicas (10).

3.2 PROTOCOLO DE REGISTRO

Considerando a necessidade de direcionamento e validação do percurso metodológico, o presente estudo teve seu protocolo elaborado *a priori*. Dado que a base internacional de registro de protocolos de revisões *International prospective register of systematic reviews* – PROSPERO não inclui análises de escopo, o protocolo do presente trabalho foi disponibilizado na plataforma Data Mendeley (<https://data.mendeley.com/>), sob o registro que pode ser consultado publicamente (DOI Reservado: 10.17632/xkysvjnbyr.1).

3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Realizadas as buscas, 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. Como fontes de informação da pesquisa foram definidas as bases de dados indexadas seguintes: MEDLINE (via PUBMED), Cochrane Library e Health Systems Evidence.

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 seguinte combinação de termos: (Access or Accessibility or Evaluation or Assessment) AND (Orphan or “High cost” or “rare disease”) AND (drugs or medicines or pharmaceuticals) AND (regulations or policy or methods or criteria or guidelines). A estratégia de busca completa pode ser consultada no Apêndice A.

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(22). 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, Canada, Austrália, Nova Zelândia, Alemanha, Estados Unidos, França e Brasil. Os países foram selecionados considerando a referência de atuação em ATS e semelhança do modelo de sistema de saúde pública adotado. A lista completa de agências pode ser consultada no Apêndice C.

3.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Considerando as fundamentações para realização do presente estudo, foi elaborado um formulário padrão para coleta das informações necessárias ao alcance dos objetivos propostos. O formulário de extração incluiu as informações gerais e específicas, 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, critérios e estratégia de incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras.

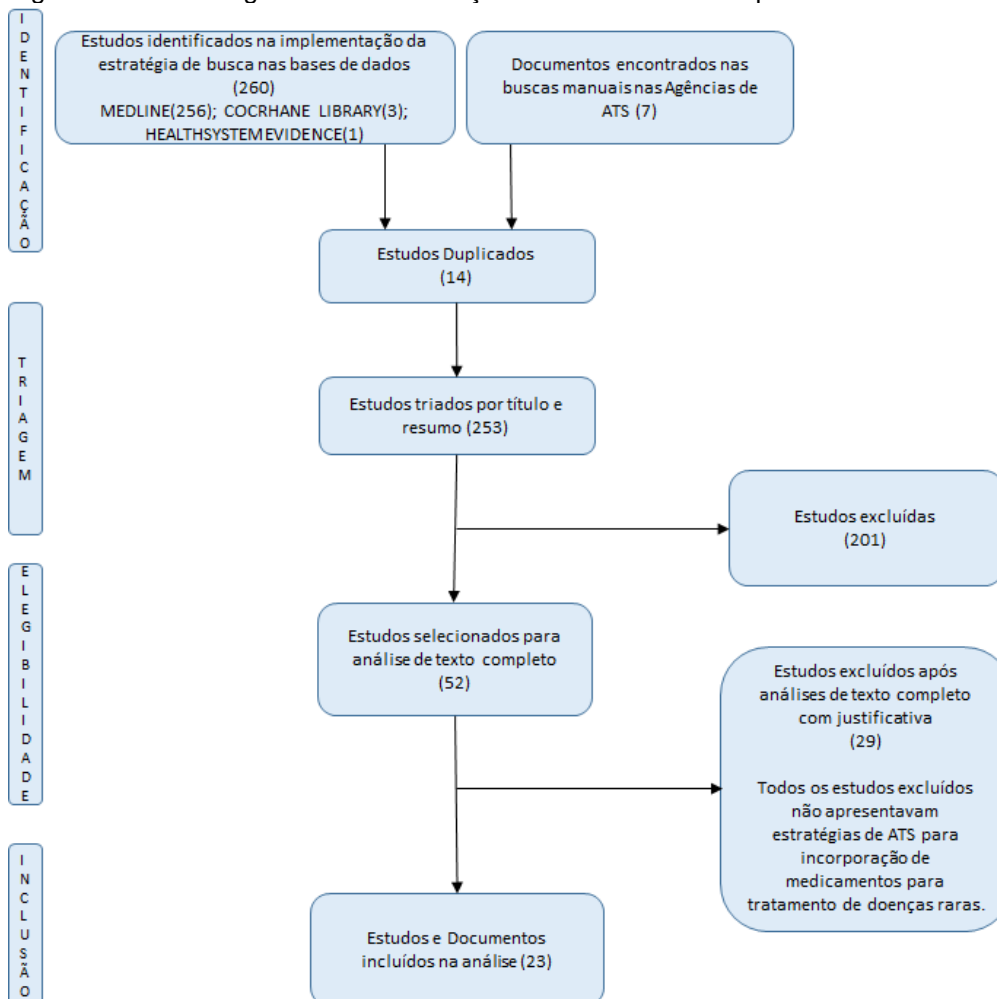
A síntese dos resultados foi conduzida de forma qualitativa com a construção de tabelas agrupadas em eixos temáticos identificados com a extração dos dados, além de um resumo narrativo por grupo correlacionado os dados encontrados as fundamentações do estudo.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE FONTES DE EVIDÊNCIAS

A busca sistemática rendeu 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 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 (Fig. 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos para inclusão no parecer técnico.



Fonte: Adaptado do Prisma Flow Diagram (23)

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.

4.2 CARACTERÍSTICAS DAS FONTES DE EVIDÊNCIAS DAS BASES DE DADOS INDEXADAS

A seguir, é apresentada uma síntese das informações constantes nos estudos identificados nas bases de dados indexadas (Tabela 1).

Tabela 1. Resumos dos achados dos estudos identificados nas bases de dados indexadas.

Autor, ano	Contexto	Tipo de estudo	Resumo dos achados
Gammie, 2015(12)	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, 2018(24)	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. Esta técnica amplamente utilizada visa alcançar um consenso em grupo sobre uma série de perguntas declaradas sobre um determinado tema através de um processo de comunicação em grupo.
Mestre-Ferrándiz, 2020(25)	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

Ollendorf, 2018(26)	Estados Unidos	Revisão narrativa	dessas variáveis na avaliação. Na Espanha essa necessidade é regulamentada na Lei de Garantias e Uso Racional de Medicamentos e Dispositivos Médicos, no entanto, seu uso "efetivo" é desconhecido. 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, 2020(27)	União Europeia e EUA	Revisão da literatura (1990 a 2018)	Ressalta a necessidade de regras comuns a 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 desta 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 benefício clínico de cada medicamento para doença rara.
Usher, 2019(28)	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(29)	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, existe a

Kogushi, 2020(30)	Japão	Revisão da literatura (2009 a 2018)	<p>necessidade urgente do governo 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.</p> <p>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 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.</p> <p>O potencial de análise de decisão multi-critérios 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. Nosso estudo 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.</p> <p>O reconhecimento dos medicamentos para tratamento de doenças raras e ultra-raras 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, a dependência de ensaios descontrolados mais frequente, propensão de maior complexidade das moléculas complexas (biológicas), e do custo, podem ter contribuído para uma maior taxa de recomendações negativas de reembolso</p>
Iskrov, 2016(31)	Bulgária	Ensaio Clínico Aberto	
Richter, 2018(32)	Canadá	Revisão da literatura (2004 a 2016)	

Baran-Kooiker, 2018(33)	Bulgária, França, Alemanha, Itália, Holanda, Polônia, Rússia, Espanha, Ucrânia e Reino Unido	Revisão da literatura (até 2018)	observadas. O reconhecimento desses medicamentos como um subgrupo distinto de pode facilitar o desenvolvimento de processos de avaliação de HTA que respondam adequadamente às suas limitações. Uma gama de modelos MCDA para HTA foram desenvolvidos, cada um com uma abordagem, foco e complexidade ligeiramente diferentes, incluindo vários critérios que visam especificamente 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, 2016(34)	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, 2012(35)	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, Use em indicação única ou não), que serviria como uma ferramenta para os governos dos Estados-Membros, permitindo-lhes valorizar um medicamento para doença rara que cumprisse todos os critérios muito diferentes daquele que só atendia alguns deles.
Sussex, 2013(36)	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

Nicod, 2019(37)	Inglaterra, Escócia, Suécia e França	Ensaio Clínico Aberto	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.
Clarke, 2020(38)	Reino Unido	Revisão da literatura (2015 a 2020)	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. 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.

4.2.1 Caracterização dos critérios identificados nas fontes de evidências das bases indexadas

Com base na síntese das informações constantes nos documentos identificados nas bases indexadas, é possível definir o mapeamento apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: 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			

4.2.1.1 Efetividade e segurança

Em termos de avaliação da segurança e efetividade dos medicamentos para tratamento das doenças raras é notória a dificuldade em identificar evidências científicas robustas diante da escassez de estudos relativos a esses critérios(27). Em países como Japão e Estados Unidos, onde a necessidade de disponibilizar terapias inovadoras dispõem de políticas internas baseados no ajuste de preços, as incorporações de medicamentos raros se tornam menos complexas e se evidencia nos números de produtos incorporados nesses países (30).

Em processos de ATS projetados para garantir que apenas medicamentos com eficácia, segurança e qualidade de fabricação comprovadas sejam aprovados, medicamentos para doenças raras geralmente têm grandes probabilidades de recomendações de reembolso negativas. Isso, porque, como por exemplo, a abordagem do CADTH para avaliação de tecnologia em saúde tende a ser mais rigorosa, exigindo evidências de ensaios clínicos randomizados, que muitas vezes são difíceis de realizar para doenças raras (29).

De acordo com as conclusões dos estudos identificados nas bases indexadas, as agências reguladoras estão dispostas a aceitar uma carga reduzida de evidências para medicamentos para doenças raras. São frequentes as situações como exemplo da Holanda, onde 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 (33).

4.2.1.2 Custo-efetividade

O critério de custo-efetividade é amplamente discutido por todos os entes envolvidos nos processos de ATS de medicamentos para doenças raras e consta nos estudos incluídos como critério fundamental. No entanto, as práticas padrão de ATS requerem padrões de evidência com análises formais de custo-efetividade a partir de ensaios clínicos randomizados, sendo que, muitas vezes não são estritamente aplicados a medicamentos para doenças raras, devido à falta típica de dados sobre a eficácia clínica, características das doenças, diagnóstico apropriado, conhecimento dos profissionais, pacientes, cuidadores e sociedade (12).

Considerando o desafio imposto pelas características inerentes aos medicamentos de doenças raras, diante do critério de custo efetividade, as agências e ATS e políticas sociais são menos propensos a serem guiados pelos limites tradicionais de custo-efetividade ao definir preços de tratamentos para doenças raras. Isso fornece escopo para a incorporação de um limite baseado no impacto do orçamento em estruturas de decisão de ATS específicas para esse fim (32).

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 PIB per capita (como Hungria, 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 um processo de ATS bem definido com para a análise de custo-efetividade, melhorando a transparência das decisões políticas relacionadas aos medicamentos para doenças raras.

4.2.1.3 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 esta tecnologia provocará nos gastos com saúde nos próximos anos(27).

Os autores apontaram que há deficiências nas análises de impacto orçamentário dos medicamentos para doenças raras, devendo ser avaliado de forma a considerar as especificidades das doenças raras e dos medicamentos para o tratamento dessas condições (34). Nesse contexto cabe destacar que nos estudos que descrevem a ATS em multicritérios o impacto orçamentário foi apresentado dentro os itens a serem avaliados, sendo destacado a necessidade de contrabalancear esse critério com critérios humanísticos como a raridade da doença(33).

4.2.1.4 Perspectiva da sociedade

A inclusão de critérios humanísticos nos processos de ATS destinados ao tratamento de pacientes com doenças raras, é destacado como fundamento básico nas adequações necessárias a ATS para medicamentos para doenças raras. Nesse contexto o Impacto social da doença e do tratamento na vida diária dos pacientes e cuidadores são destacados nos estudos de análises multicritérios como atributos essenciais para a ATS nesse campo (36).

4.2.2 Caracterização da ATS para medicamentos em Doenças raras nas agências selecionadas

A seguir, é apresentada uma síntese das informações constantes nos documentos extraídos das páginas eletrônicas das agências selecionadas (Tabela 3).

Tabela 3: Caracterização da ATS para medicamentos em 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

4.2.2.1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

O National Institute for Health and Care Excellence (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), onde estão incluídos os medicamentos para pessoas com doenças ultrarraras, se assemelha aos processos gerais destinados aos demais medicamentos (39). Cabe destacar que os modelos de solicitação de parecer apresentam características específicas que permitem a acomodação de informações adicionais. Além disso algumas considerações são flexíveis, como a possibilidade de permitir diferentes pesos de QALYs (40).

Os medicamentos analisados por meio do HST 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 (41). Suas recomendações seguem abordagens apropriadas para fazer avaliações de valor científico e social, tendo como critérios (41):

- Natureza da condição – leva em consideração a morbidade e grau de incapacidade imposta pela doença, assim como o impacto da doença na qualidade de vida dos cuidadores, a extensão e a natureza das opções atuais de tratamento.
- Eficácia clínica – considera a magnitude dos benefícios para pacientes, cuidadores, repercussões na população, robustez das evidências e contribuições para fortalecê-las, incluindo também regras para continuidade do tratamento.
- Custos e Benefícios – considera o custo incremental usando o custo de vida por ano ajustado ao QALY, bem como esquemas de acesso a pacientes, acordos comerciais e natureza dos recursos necessários para aquisição da nova tecnologia.
- Impacto da tecnologia além dos benefícios diretos à saúde – considera os benefícios significativos não relacionados a saúde, como os incorridos fora do NHS e dos serviços sociais, assim como os potenciais benefícios para pesquisa, infraestrutura, treinamento e planejamento especializados.

Adicionalmente cabe destacar como diferença fundamental o limite de disposição a pagar pelos medicamentos avaliados no processo de ATS, que varia de £100.000 a £300.000 por QALY. 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 a magnitude da melhoria terapêutica adicional, conforme número de QALY adicional (40). 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(41):

Tabela 3: 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: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf> (megtekintve: 2021. október). 2017;1–15.(41)

Da mesma forma, é importante destacar um tratamento diferencial em relação à taxa de desconto a ser adotada nas tecnologias altamente especializadas. Essa abordagem considera taxas de desconto específicas para custos e resultados nos casos em que o tratamento leve a recuperação plena ou quase plena de pessoas que morreriam ou teriam a vida gravemente prejudicada. Por exemplo, uma taxa de desconto de 1,5% 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 (41).

Por fim, o comitê prevê ainda a possibilidade de entrada da terapia em uma proposta de acordo de compartilhamento de risco. A proposta leva em consideração os seguintes pontos (41):

- Nível de incerteza da proposta;
- Duração do acordo, com uma justificativa, que é acordada pelas principais partes interessadas: a empresa, NHS England e grupos de pacientes;
- Critérios de início e fim claramente definidos com pontos de entrada e saída identificados ao longo da via de tratamento;
- Critérios de continuação do tratamento;
- Uma lista de resultados para os quais os dados serão coletados;
- Como os dados serão coletados e analisados;
- Um acordo sobre a regularidade dos resultados deverá ser previsto;
- Os arranjos de financiamento;
- Uma declaração que descreva o que acontecerá com os pacientes em tratamento que não são mais elegíveis para o caso de uma recomendação mais restrita ou negativa for emitida após a revisão das orientações após a coleta de dados;
- Planos de gestão de risco financeiro acordados entre o NHS England e a empresa que assume a partilha de risco durante a vigência do acordo;
- Um reconhecimento por parte dos grupos de pacientes do papel e responsabilidades que eles têm dentro do acordo;
- Observa-se, portanto, que os processos atuais do NICE específicos para doenças raras são bastante explícitos, promovendo a transparência de suas decisões.

4.2.2.2 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 (42).

Contudo, o PBAC não apresenta uma proposta específica para Avaliação de Tecnologias em Saúde direcionada para medicamentos para tratamento de doenças raras. 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 independente do custo do tratamento (40).

O dispositivo mencionado permite que sejam convocadas novas reuniões para os casos em que as recomendações da PBAC rejeitem incorporações que atendam aos critérios adotados pela regra, em geral os critérios 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 (40).

Para seguir o processo de incorporação após entrada do medicamento pelo dispositivo "Regra de Resgate" o PBAC analisa as seguintes questões na formulação de uma recomendação(43):

- O medicamento foi aprovado e sua indicação para o tratamento de uma doença rara clinicamente definida.
- A doença pode ser identificada com precisão diagnóstica razoável.
- A expectativa de vida específica da idade dos pacientes afetados é significativamente reduzida, sendo fundamentado por evidências epidemiológicas e outros estudos aceitáveis para a PBAC.
- As evidências aceitáveis da PBAC suportam uma extensão de vida direta e substancial para pacientes tratados com este medicamento.

- O PBAC aceitou a eficácia clínica, mas rejeitou os critérios de custo-efetividade para a listagem deste medicamento no Calendário PBS.
- Não há medicamentos alternativos que salvam vidas para pacientes hospitalizados ou listados na PBS para o tratamento desta doença específica.
- Não existem terapias não medicamentosas adequadas, reconhecidas e econômicas disponíveis para esta condição.
- O custo anual da droga seria considerado um fardo financeiro irracional para o paciente ou responsável.

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. Estes estão descritos nos vários Modelos de Diretrizes de Condição Médica(43).

4.2.2.3 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. A agência não possui recomendações específicas para a tratativa relacionadas a ATS destinada aos medicamentos utilizados para portadores de Doenças Raras(44).

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(43).

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(40).

Para tanto, o processo de recomendação é emitido por um dos três comitês permanentes e para os casos que atendem os 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). Dentro destas situações esse comitê pode emitir recomendações em favor do reembolso, apesar das limitações das evidências (40).

4.2.2.4 Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)

O IQWiG é o instituto responsável pela avaliação dos benefícios e os malefícios das intervenções médicas para os pacientes na Alemanha (45). Em termos de doenças raras, a legislação na Alemanha concede aos medicamentos para doenças raras um status especial nas avaliações de benefícios iniciais dos fármacos, pelo qual seu benefício adicional já é considerado comprovado por meio de autorização de mercado, com o IQWiG apenas avaliando as informações fornecidas pelos fabricantes sobre o número de pacientes afetados pela doença rara e o custo do tratamento (40).

Cabe destacar que a disposição a pagar descrita limita-se a medicamentos para tratamento de doenças raras com custo inferiores a 50 milhões de euros nos últimos 12 meses, com base na autorização de mercado e em seus estudos fundamentais. Para os casos em que os custos ultrapassem esse limite o IQWiG utiliza o mesmo método utilizado para outros medicamentos (40).

4.2.2.5 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 em doenças ultrarraras e raras(46).

Em termos gerais as solicitações de medicamentos para tratamento de doenças ultrarraras incluem solicitações de medicamentos que já passaram por avaliação e foram obtiveram parecer negativo para incorporação quando avaliados pela metodologia de ATS tradicional. O processo de revisão segue o mesmo processo geral sendo acrescidos

alguns critérios específicos analisados por um subcomitê de distúrbios raros, sendo eles(47):

- Necessidades do paciente - a informação é conseguida comparando a expectativa de vida e a qualidade de vida em pessoas com plena saúde e pessoas com a condição ou doença.
- Necessidade do cuidador - benefícios para a saúde além da pessoa que recebe o tratamento. Por exemplo, reduzir a resistência a antibióticos terá benefícios positivos para a saúde de todos os neozelandeses.
- Disponibilidade e adequação de tratamentos alternativos - avaliação da limitação dos tratamentos alternativos disponíveis.

Assim, tais critérios podem orientar decisões mesmo em situações de evidências menos robustas.

4.2.2.6 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 possui orientações específicas no âmbito dos medicamentos de alto custo destinados ao tratamento de doenças ultrararas. 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 incluídos nesses relatórios descrições referentes a considerações dos tomadores de decisão e análise do cenário do custo social. Adicionalmente o ICER também fornece resultados de limites de disposição a pagar.

As recomendações são realizadas por um comitê especializado para os medicamentos que passaram pelo processo de revisão para doenças ultrararas e seguem abordagens semelhantes a de outras intervenções, no entanto, com uma estrutura padrão norteada pelas seguintes diretrizes(48):

- A abordagem do ICER para “doenças ultra-raras” será usada quando: a população elegível for estimada em menos de aproximadamente 10.000 indivíduos; não há ensaios clínicos em andamento ou planejados do tratamento quando a população de pacientes for maior que aproximadamente 10.000 indivíduos.
- O ICER contará com consulta pública para definir a metodologia de ATS a ser utilizada. Apenas após a consulta pública a agência definirá se a metodologia será a utilizada para tratamento de doenças raras ou não.
- Para avaliação da eficácia clínica comparativa de tratamentos de doenças ultra-raras, o ICER fornecerá um contexto específico sobre os possíveis desafios de gerar evidências para esses tratamentos, incluindo considerações sobre os desafios para a realização de ensaios clínicos randomizados, para validar medidas de resultados substitutos e para obter dados de longo prazo sobre segurança e durabilidade do benefício clínico.
- Para avaliação da relação custo-efetividade de um tratamento para doenças ultra-raras, o ICER procurará produzir um modelo de custo-efetividade para cada novo tratamento, reconhecendo e destacando a incerteza adicional na tradução dos resultados do paciente em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ou igual valor de anos de vida ganhos (LYG).
- Para todos os tratamentos, incluindo aqueles para doenças ultra-raras, o ICER fornecerá resultados de limite de disposição a pagar de \$ 50.000 por QALY / LYG a \$ 200.000 por QALY / LYG. Nenhum sistema especial de ponderação quantitativa será aplicado a diferentes magnitudes de ganhos QALY ou à gravidade inicial da condição.
- O ICER calculará uma referência de preço de benefício de saúde para esses tratamentos usando o intervalo padrão de US\$ 100.000 a US\$ 150.000 por QALY / LYG, mas adicionará linguagem em todos os formatos de relatório indicando que os tomadores de decisão nos EUA e em ambientes internacionais geralmente fornecem ponderação especial para outros benefícios e considerações contextuais que levam a decisões de cobertura e financiamento a preços mais altos e, portanto, taxas de custo-efetividade mais altas do que as aplicadas a decisões sobre outros tratamentos.
- Quando o impacto do tratamento na produtividade do paciente e do cuidador, educação, incapacidade e custos do lar de idosos for substancial e esses custos forem

grandes em relação aos custos de assistência médica, o ICER apresentará seus resultados de modelo de perspectiva de sistema de saúde de caso base em conjunto com os resultados de uma análise de cenário que inclua custos sociais mais amplos.

- Quando houver desafios para traduzir as medidas de resultados usadas em ensaios clínicos e dados disponíveis relatados por pacientes em QALYs, o ICER realizará uma busca por estudos de “mapeamento” que possam permitir a tradução de resultados substitutos em medidas de qualidade de vida.
- Para as seções do relatório sobre “outros benefícios e desvantagens” e “considerações contextuais”, o ICER incluirá uma estrutura mais ampla para buscar evidências e perspectivas sobre o potencial desses tratamentos para afetar a infraestrutura de triagem e atendimento dos indivíduos afetados.
- O ICER adiará todos os esforços para desenvolver um modelo formal para custos de pesquisa e desenvolvimento. Será buscada uma discussão adicional com as partes interessadas sobre as perspectivas de formação de um grupo de trabalho de múltiplas partes interessadas para avaliar as opções para o desenvolvimento de algum tipo de modelo formal.
- Em vez de um modelo formal, a ICER convidará todos os fabricantes de um tratamento em análise a enviar qualquer informação que a empresa deseje enviar sobre custos de desenvolvimento ou fabricação para inclusão em uma nova seção dedicada do relatório ICER.
- Durante as reuniões públicas dos comitês de avaliação independentes do ICER, as votações sobre o “custos e benefícios de longo prazo” dos tratamentos para condições ultra-raras graves seguirão a mesma abordagem que outras intervenções, fazendo com que o comitê de avaliação vote no valor, independentemente dos resultados do caso base (ou seja, mesmo que os resultados excedam \$ 200.000 por QALY / LYG).

Dessa forma, semelhante ao observado na orientações do NICE, é possível concluir que o ICER também adota um processo explícito para a avaliação de medicamentos em doenças raras.

4.2.2.7 Haute Autorité de Santé (HAS)

O HAS é a autoridade pública independente de caráter científico responsável pelos processos de ATS na França. Os processos administrativos e de revisão do HAS seguem os mesmos fluxos para medicamentos em geral e medicamentos utilizados no tratamento de portadores de doenças raras(49).

O que difere dentro dos 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 sua incorporação(40).

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 esse sistema de autorização temporária de uso (ATU). Em 2020 a HAS lançou um plano de ação destinado a promover o acesso às inovações para todos os pacientes, dentre eles, medicamentos inovadores tais como os destinados ao tratamento de doenças raras(50).

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, o desenvolvimento de reuniões iniciais para apoiar a evolução clínica e promover procedimentos de avaliação acelerada (o chamado "fast-tracking")(50).

4.2.2.8 Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sistema Único De Saúde (CONITEC)

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) foi criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde no Brasil. Tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde - MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica(51).

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 seguem os mesmos trâmites dos demais medicamentos.

No entanto, nesse cenário, 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, dentre elas, aquelas caracterizadas como raras (52).

Outra abordagem que vem sendo trabalhada é a busca pela definição de um limiar de custo-efetividade. Nesse cenário, foi publicado um documento em 2021, intitulado “Limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde”, onde membros da Conitec participaram de uma discussão com o direcionamento favorável à adoção de um limiar de custo-efetividade. Consistente com a discussão em outras agências, como o NICE, a comissão aponta também um direcionamento favorável à adoção de limiares de custo-efetividade diferentes em contextos devidamente justificados, como o caso tecnologias em doenças raras(53).

5 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 notável que a ATS tradicional, fundamentada em evidências científicas robustas e estudos econômicos, pode se tornar um entrave as incorporações de medicamentos para doenças raras, portanto, necessitando de adaptações que busquem equilibrar as incertezas inerentes ao contexto(23). Outra questão amplamente destacada é a ausência de um tratamento padronizado da questão da ATS em doenças raras. Através 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 nações. 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 (25).

Em nações, como o Canadá, onde o processo de ATS tradicional ainda é a principal base para ATS de medicamentos para doenças raras. Fato que justifica as críticas direcionadas ao uso de processos de ATS tradicional do âmbito do tratamento de doenças raras. Nesse sentido, a necessidade de incluir novos critérios no processo de ATS para este fim foi destacado como caminho a ser seguido na literatura aqui identificada. Dentre os critérios a serem incluídos destacaram-se os que fazem uso de atributos direcionados para as perspectivas sociais, proveniente de avaliações qualitativas realizadas com pacientes, cuidadores e especialistas, contribuindo para o equilíbrio dessa balança (29).

Várias nações já fazem uso de critérios humanísticos para esse fim, tanto por meio de processos explícitos em suas agências de ATS, quanto políticas e legislações próprias. Dentre as Agências de ATS, 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, , e tem contribuído de forma importante nesse processo (37).

Iniciativas utilizadas por várias nações para dirimir as repercussões orçamentárias proveniente da incorporação de medicamentos para doenças raras, bem como de contribuir no processo de incorporação dessas tecnologias é a adoção de limiares de impacto orçamentário. Esse processo foi destacado em vários dos estudos analisados como forma complementar que assegura os países do seu comprometimento orçamentário, no entanto, inviabiliza incorporação de tecnologias altamente especializadas cujo custos ultrapassem os limites adotados (35).

A nível de Europa algumas iniciativas conjuntas de nações 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 seria fundamental 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 (26).

Um ponto que se tornou notável diante dos resultados identificados na busca da literatura foi o crescente nível de reconhecimento das abordagens multicritérios destinadas a ATS, em especial a sua adequação aos casos dos medicamentos para doenças raras, frente às incertezas advindas desse tipo de análise. Os autores destacam a possibilidade real de equilibrar as necessidades de avaliação de pontos quantitativos essenciais a ATS com a inclusão de critérios humanísticos provenientes de uma perspectiva da sociedade, de forma a deixar a decisão mais transparente, compensatória e eficiente (54). Cabe destacar que considerando as premissas do modelo multicritério, seu desenvolvimento e harmonização junto a ATS poderia ser um caminho para a padronização de sistemas de avaliação. 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 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 (33).

Por outro lado, as agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, por sua vez, têm em sua maioria buscado adaptar os processos de trabalho de ATS, quando se trata

da análise de medicamentos para tratamento de pessoas com doenças raras. Algumas delas utilizam estruturas específicas para os processos de avaliação nessa área, como exemplo do NICE (Reino Unido), por meio da Highly Specialised Technologies Evaluation Committee (HSTEC) (39). Outras Agências consideram critérios específicos dentro de seus processos de ATS convencional. Nesse interim vale destacar os critérios na perspectiva social identificados, tais como necessidades do paciente, necessidade do cuidador, disponibilidade e adequação de tratamentos alternativos, como exemplo a PHARMC (Australia) e a CADTH (Canadá) (39).

Ainda cabe citar grupos de agências, como 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, buscar meios específicos de financiamento para esse grupo de medicamentos, bem como, parâmetros para definição de limiares de disposição a pagar são estratégias a serem consideradas para realidades como a do Brasil (49).

Observa-se que os desafios na área de ATS referentes à incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras estão presentes em todo mundo. Alguns países com agências de ATS reconhecidas por seus trabalhos já possuem direcionamentos específicos, no entanto, ainda com desafios éticos, sociais e científicos evidentes (39). No contexto brasileiro os desafios não são diferentes. O país possui uma política nacional destinada a promoção da saúde das pessoas com doenças raras que contempla vários aspectos, no entanto, as orientações referentes aos processos de ATS são incipientes. Considera-se que ainda são escassas as tratativas específicas para a temática, dado que quando se leva em consideração os processos de ATS vigentes não foram evidenciados orientações formais específicas. Considerando o contexto histórico, social, político e econômico brasileiro o processo de ATS destinado a esse grupo de medicamentos precisa considerar critérios que contrabalanceiem a fragilidade das evidências, que atentem para os limites orçamentários possíveis para o país e que vislumbre as repercussões indiretas aos familiares e sociedade advindas dessa situação.

Nesse contexto, uma alternativa pragmática ao governo brasileiro seria inicialmente consolidar dentro da CONITEC um comitê especializado que passe a

analisar as propostas de incorporações de medicamentos utilizados para o tratamento de doenças raras, os critérios para a definição dos casos que devem levar em consideração o conceito de doenças raras e todos os aspectos relacionados a fragilidade das evidências e alto custo dos medicamentos, semelhante a proposta do NICE e ICER (47). Em se tratando das doenças raras no Brasil, abordagens semelhantes às do NICE e ICER seriam facilmente adaptáveis ao processo vigentes de ATS da Conitec. Como exemplo, é possível implementar a abordagem de definição do limiar de custo-efetividade e, considerando as tecnologias que ultrapassassem esses limites, a ponderação de pesos a partir dos ganhos incrementais de QALY e definição de taxas de desconto correlacionadas aos esses ganhos (40). A tratativa para a fragilidade das evidências relacionadas a essas doenças e seu tratamento podem, além da abordagem conjunta a 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, gerando dados contínuos que balizam a continuidade ou descontinuidade do tratamento medicamentoso no país (49).

6 LIMITAÇÕES

Apesar de sua busca sistemática em bases indexadas e procura manual por diretrizes na ATS em doenças raras, nosso estudo possui algumas limitações. O processo de revisão rápida retornou um reduzido número de publicações referentes a temática. Tal limitação pode refletir a baixa disponibilidade de evidência na investigação das doenças raras e natureza de sua diversidade, como também pode ser reflexo dado escopo reduzido 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. Nas buscas das agências de ATS selecionadas não foram encontrados documentos formais específicos no contexto do processo de ATS destinado aos medicamentos para tratamento de doenças raras, podendo ser meramente uma imitação de nossa busca e não das políticas em si caso não estejam explícitas nas bases consultadas.

7 CONCLUSÃO

Considerando as análises realizadas frente aos estudos e documentos selecionados podemos concluir que o processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde destinado a medicamentos para pessoas com doenças raras possui diversos desafios inerente 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 diante das iniciativas implementadas na atualidade e a elaboração de estudos que visem a criação de uma metodologia de ATS harmonizada a esses critérios é um possível caminho a ser seguido. Concomitante a isso, abordagens internacionais sobre o tema, especialmente a nível de América Latina, no sentido de incentivo a pesquisa e inovação na área complementariam as ações na direção de se consolidar esse trabalho.

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 criação de um comitê especializado dentro da agência nacional como o ponto de partida para a adequação do processo em doenças raras. O comitê trabalharia com produções específicas no estabelecimento de um processo de ATS para medicamentos destinado aos indivíduos com doenças raras, destacando-se ações para direcionamentos de limites de disposição a pagar, critérios humanísticos adicionais, liberação da terapia com proposta de acesso condicionada ao resultado e a produção científica especializada fomentada em conjunto com organizações de pacientes, indústria e redes internacionais.

REFERÊNCIAS

1. Viacava F, De Oliveira RAD, Carvalho C de C, Laguardia J, Bellido JG. SUS: Supply, access to and use of health services over the last 30 years. *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(6):1751–62.
2. 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. *Cienc e Saude Coletiva*. 2021;26:2529–41.
3. Paim JS. Thirty years of the unified health system (SUS). *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(6):1723–8.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
5. Lima SGG, Brito C de, Andrade CJC de. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. *Cien Saude Colet*. 2019;24(5):1709–22.
6. 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. *Cienc e Saude Coletiva*. 2012;17(10):2717–28.
7. BRASIL. Priorização de protocolos e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com doenças raras. 2015;18.
8. 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.
9. Soarez PC De, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saude Publica*. 2017;33(4):e00040717.
10. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico Saude do Bras*. 2016;25(1):205–7.
11. 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.
12. 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.
13. da Silva EN, Sousa TRV. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: Isto é possível? *Cad Saude Publica*. 2015;31(3):496–506.
14. Piret CNS, De Oliveira Medeiros CR. Doenças Raras, Medicamentos Órfãos: reflexões sobre o Dark Side das organizações da indústria farmacêutica. *Rev Bras Estud Organ*. 2018;4(2):437–60.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº199/2014. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

16. Pinto M, Madureira A, De Paula Barros LB, Nascimento M, Da Costa ACC, De Oliveira NV, et al. Complex care, high cost, and loss of income: Frequent issues for families of children and adolescents with rare health conditions. *Cad Saude Publica*. 2019;35(9):1–13.
17. de Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no brasil: O exemplo das doenças lisossômicas. *Cienc e Saude Coletiva*. 2010;15(SUPPL. 3):3443–54.
18. D'Ippolito PIMC, Gadelha CAG. O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Saúde em Debate*. 2019;43(spe4):219–31.
19. 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. *Heal Res Policy Syst*. 2008;6:1–12.
20. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–73.
21. 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 [Internet]*. 2021;129:74–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.041>
22. Botelho RG, de Oliveira C da C. Literaturas branca e cinzenta: Uma revisão conceitual. *Cienc da Inf*. 2015;44(3):501–13.
23. 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).
24. Pearson I, Rothwell B, Olaye A, Knight C. Economic Modeling Considerations for Rare Diseases. *Value Heal [Internet]*. 2018;21(5):515–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2018.02.008>
25. 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.
26. 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>
27. 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.
28. Usher C, McCullagh L, Tilson L, Barry M. Analysis of Health Technology Assessments of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017. *PharmacoEconomics - Open [Internet]*. 2019;3(4):583–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0136-1>
29. 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.
30. 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 [Internet]*. 2020;20(5):455–71. Available

- from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1665513>
31. Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Multi-criteria decision analysis for assessment and appraisal of orphan drugs. *Front Public Heal*. 2016;4(SEP):1–13.
 32. 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.
 33. 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 Heal*. 2018;6(October).
 34. 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>
 35. 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.
 36. Sussex J, Rollet P, Garau M, Schmitt C, Kent A, Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(8):1163–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.10.002>
 37. 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>
 38. 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>
 39. NICE. History of NICE | Who we are | About | NICE. [Internet]. 2009. Available from: www.nice.org.uk/about/who-we-are/history-of-nice
 40. Team RR. Drugs for Rare Diseases: A Review of National and International Health Technology Assessment Agencies and Public Payers’ Decision-Making Processes. Vol. 1, *Canadian Journal of Health Technologies*. 2021.
 41. Appraisal T, Erg T, Decision N, Unit S, Erg T, Committee TE, et al. Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes, <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-g>. 2017;1–15.
 42. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership [Internet]. www.pbs.gov.au. Australian Government Department of Health; Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>.
 43. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Drugs for Rare Diseases: Evolving Trends in Regulatory and Health Technology Assessment Perspectives. *Environ Scan*. 2016;2013(42):0–33.

44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. About CADTH [Internet]. CADTH.ca. 2006. Available from: <https://www.cadth.ca/about-cadth>.
45. Aufgaben und Ziele des IQWiG | IQWiG.de [Internet]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [cited 2022 Feb 19]. Available from: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele/>.
46. 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/>.
47. 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.
48. Institute for Clinical and Economic Review. Modifications to the ICER value assessment framework for treatments for ultra-rare diseases. 2017;2017(November):15. Available from: <https://icer-review.org/>
49. 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.
50. Plan d ' action pour l ' évaluation des médicaments innovants. 2020;1–7.
51. Entenda a Conitec [Internet]. conitec.gov.br. Available from: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>.
52. PCDT em elaboração [Internet]. conitec.gov.br. [cited 2022 Feb 19]. Available from: <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>.
53. Limiares USODE, Decis DECNAS, Sa ESEM. O uso de limiares de nas decisões em saúde O uso de limiares de nas decisões em saúde : 2021;1–49.
54. 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.

APENDICE A – PROTOCOLO DO ESTUDO

ESTRATÉGIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA MEDICAMENTOS EM DOENÇAS RARAS: Uma Revisão rápida de escopo.

Autor para correspondência

Lyon Richardson da Silva Nascimento

Lyonrichardson256@gmail.com

Instituto Nacional de Cardiologia, Rua das Laranjeiras, 374 Laranjeiras, Rio de Janeiro – RJ, ZIP cod: 22240-006

Organização de Afiliação da revisão

Instituto Nacional de Cardiologia

Website address: https://www.mestradoinc.com.br/pt_br/mestrado-em-avaliacao-de-tecnologias-em-saude/

Membros da equipe e suas afiliações organizacionais

Dr Ivan Ricardo Zimmermann – Universidade Nacional de Brasília

Esp Lyon Richardson da Silva Nascimento – Hospital Universitário do Piauí

Conflitos de Interesse

Os autores não têm conflitos de interesse conhecidos a declarar.

Título da Revisão

ESTRATÉGIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE PARA MEDICAMENTOS EM DOENÇAS RARAS: Uma Revisão rápida de escopo.

Questão da Revisão

Quais as estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde utilizadas nas avaliações de medicamentos para tratamento de doenças raras?

Estratégia de busca

As fontes de informação da pesquisa serão inicialmente nas bases de dados indexadas a partir das quais será realizada uma revisão sistemática da literatura convencional, as bases selecionadas para a busca serão as seguintes: MEDLINE (via PUBMED), Cochrane Library e Health Systems Evidence.

Contexto do estudo

A complexidade das Estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde no âmbito das doenças raras é caracterizada por incertezas provenientes do contexto de baixo prevalência e alto custo dos tratamentos desse grupo de condições. Tal fato tem levado a diversas iniciativas, em diferentes países, no sentido de incluir tratamento diferenciado para esse grupo de medicamento utilizando princípios menos utilitaristas, que levem consideração tanto a vulnerabilidade da população atingida quanto à posição da sociedade em relação a essa inclusão. Dessa forma, uma síntese das estratégias desenvolvidas e seus elementos-chave pode facilitar a implementação da ATS no contexto dos medicamentos para tratamento de doenças raras.

Critérios de Inclusão e exclusão

Inclusão: Todos os estudos que descrevam estratégias de avaliação de tecnologias em saúde para medicamentos utilizados para tratamentos de doenças raras.

exclusão: artigos cujo a tradução para o inglês não fosse possível.

População

Portadores de Doenças Raras.

Conceito

Avaliação de Tecnologias em Saúde para medicamentos utilizados no tratamento de Doenças Raras.

Contexto

Estratégias utilizadas para avaliação de medicamentos utilizados para tratamento de Doenças Raras.

Extração dos Dados

A seleção foi realizada com base nos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, sendo implementadas por dois revisores, independentemente. Os dados foram extraídos a partir de um formulário de extração padrão composto de itens destinados ao registro de dados gerais como título, objetivo, pergunta da revisão de estudo, população, conceito, contexto, local de disponibilização do documento, país, critérios e estratégia de incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras.

Avaliação do risco de viés

Como esta é uma revisão de escopo, não realizaremos avaliação de qualidade **Strategy for Síntese dos dados**

A síntese dos resultados foi conduzida de forma qualitativa com a construção de tabelas agrupadas em eixos temáticos identificados com a extração dos dados, além de um resumo narrativo por grupo correlacionado os dados encontrados as fundamentações do estudo.

Status da revisão

Revisão finalizada

País

Brasil

Estratégia de Busca

PubMed 09/07/2021		
	Considerando o contexto da incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras, qual modelo de política poderia ser proposto para a avaliação de tecnologias em saúde deste cenário?	N
P - População	("rare diseases"[MeSH] OR "Genetic Diseases, Inborn/genetics"[MeSH] OR (("rare"[TIAB] OR "genetic"[TIAB] OR "orphan"[TIAB]) AND ("diseases"[TIAB] OR "disease"[TIAB])))	603.377
	TRADUÇÃO: Doenças Raras	
C - Conceito	("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])	2.074.047
	TRADUÇÃO: Produção de Droga sem Interesse Comercial	
Co - Contexto	("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])	134.185
	TRADUÇÃO: Avaliação de Tecnologias Biomédicas	
P AND I AND Co	((("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	256

	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]))	
COCHRANE 09/07/2021		
	Considerando o contexto da incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras, qual modelo de política poderia ser proposto para a avaliação de tecnologias em saúde deste cenário?	N
P - População	rare diseases	5849
	TRADUÇÃO: Doenças Raras	
C - Conceito	Orphan Drug Production OR Orphan Drug Production OR orphan drug OR high-cost drug	973
	TRADUÇÃO: Produção de Droga sem Interesse Comercial	
Co - Contexto	Technology Assessment, Biomedical OR Health Services Accessibility OR Health Services Accessibility OR Universal Health Insurance OR Health Technology Assessment	11527
P - População	TRADUÇÃO: Avaliação de Tecnologias em Saúde	
	Universal Coverage OR Medication Access	10819
	TRADUÇÃO: Seguro Universal de Saúde; Cobertura Universal de Saúde	
	OR	19473
C - Conceito	(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 09/07/2021		
	Considerando o contexto da incorporação de medicamentos para tratamento de doenças raras, qual modelo de política poderia ser proposto para a avaliação de tecnologias em saúde deste cenário?	N
P - População	rare diseases	72
	TRADUÇÃO: Doenças Raras	
C - Conceito	Orphan Drug Production OR Orphan Drug Production OR orphan drug OR high-cost drug	6
	TRADUÇÃO: Produção de Droga sem Interesse Comercial	

Co - Contexto P - População	Technology Assessment, Biomedical OR Health Services Accessibility OR Health Services Accessibility OR Universal Health Insurance OR Health Technology Assessment	2220
	TRADUÇÃO: Avaliação de Tecnologias em Saúde	
	Universal Coverage OR Medication Access	80
	TRADUÇÃO: Seguro Universal de Saúde; Cobertura Universal de Saúde	
	OR	
C - Conceito	(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

APENDICE B – PLANILHA DE EXTRAÇÃO DOS DADOS

Detalhes do documento fonte dos dados	
Título da revisão:	
Objetivo (s) de revisão:	
Detalhes e características do estudo	
Detalhes da citação do estudo	
País(s)	
Materiais e métodos	
Detalhes / Resultados extraídos do estudo (em relação ao conceito da revisão do escopo)	
Estratégias de ATS para medicamentos no tratamento de doenças raras.	

APENDICE C – TABELA DE AGÊNCIAS DE ATS SELECIONADAS PARA BUSCA

FONTE	CONTEXTO
http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) na Austrália
https://pharmacy.govt.nz	Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) na Nova Zelândia
https://www.cadth.ca/	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) no Canadá
https://www.nice.org.uk/	National Institute for Clinical Excellence (NICE) no Reino Unido
https://www.ahrq.gov/	Institute for Clinical and Economic Review (ICER) nos Estados Unidos
https://www.iqwig.de/en/home	Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) na Alemanha
http://www.has-sante.fr/	Haute Autorité de Santé (HAS) na França
http://conitec.gov.br/	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) no Brasil