

Os desafios do acesso aos medicamentos para o tratamento das doenças raras **The challenges of medicines access for treating rare diseases**

Mauro Yoshitsugu SOKEI (ORCID 0000-0002-5973-1102) ⁽¹⁾

Jaqueline Vilela BULGARELI (ORCID: 0000-0001-7810-0595) ⁽²⁾

(1) Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, SP, Brasil.

(2) Faculdade de Odontologia, Universidade de Uberlândia - UFU, Minas Gerais, MG, Brasil.

Resumo

O presente estudo se propõe a promover a discussão sobre as barreiras enfrentadas pelos portadores de doenças raras, na busca pelo tratamento medicamentoso e, igualmente, os impactos produzidos nos recursos financeiros do sistema de saúde. Visa também explorar os desafios da avaliação de incorporação e disponibilização desses medicamentos nos sistemas públicos de saúde do Brasil e de outros países do mundo. Como método de pesquisa, foi utilizada a revisão integrativa da literatura. A partir da seleção dos descritores das três expressões de busca (1. população: medicamento para doenças raras; 2. fenômeno: acesso e 3. contexto: sistema de saúde) no DeCS (português) e MeSH (inglês) foram realizadas pesquisas nas bases de dados do BVS, Scielo, PubMed e Scopus, nos idiomas português e inglês, sem limite de tempo. As pesquisas compreenderam o período de junho a setembro de 2020. Como resultado, foram selecionados 15 artigos em português e inglês. Os artigos escolhidos abrangeram desde a jornada dos pacientes pela obtenção do diagnóstico e tratamento medicamentoso - deveras de altíssimo custo - até os consequentes reflexos nos sistemas de saúde, passando por temas como judicialização, subfinanciamento da saúde e desafios da incorporação e acesso nos sistemas de saúde. Apesar do debate do subfinanciamento da saúde, que sabidamente tem impactado na política de alocação de recursos pelo Governo, as limitações orçamentárias levam ao aumento da judicialização, dado que este é o último meio que os pacientes dispõem para a obtenção do tratamento medicamentoso. Via de regra, a ação judicial é uma consequência da não incorporação dos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), todavia, há que se ponderar também que, em função da baixa prevalência das doenças raras, o alto custo das drogas, a escassez de evidências científicas de eficácia, segurança, custo-efetividade e benefícios, existe uma grande dificuldade na avaliação destas drogas. Este dilema não se restringe apenas ao Brasil, dado que, similarmente diversos países têm buscado alternativas para equacioná-lo. A solução deste problema passa por um abrangente debate entre o Estado,

academia, médicos, iniciativa privada, com a ajuda e participação da sociedade civil e, em especial, no caso dos medicamentos para doenças raras, há que se discutir a flexibilização das exigências, levando em consideração também os aspectos sociais, e o valor percebido pela sociedade.

Palavras-chave

Principais: Doenças Raras, Anomalias Congênicas, Custos de Medicamentos, Gestão em Saúde, Sistemas de Saúde.

Abstract

This study aims to promote a discussion about the barriers faced by patients with rare diseases, the search for drug treatment and equally, the consequential impacts on the financial resources of the health system. Furthermore, it also aims to explore the existing challenges in assessing the implementation and availability of these drugs in the public health systems in Brazil and other countries. As a research method, an integrative literature review was used based on the selection of three following categories: 1. population: medicine for rare diseases, 2. phenomenon: access, and 3. context: health system, in DeCS (Portuguese) and MeSH (English), searches were carried out in the databases data from the BVS, Scielo, PubMed and Scopus, in Portuguese and English languages, with no time limit. The research period was comprised between June to September of 2020. As a result, fifteen (15) articles were selected in Portuguese and English languages. The articles chosen ranged from the patients' journey to obtain diagnosis and drug treatment - indeed awfully expensive - to the consequential impacts on health systems. Focusing on issues such as judicialization, underfunding healthcare, challenges of incorporation and access in healthcare system. Despite the debate on underfunding healthcare, which has impacted the policy of resource allocation by the Brazilian Government, the budgetary limitations lead to increased judicialization, given that this is the last resource for patients to get access to drug treatment. Usually, the lawsuit is a consequence of the non-incorporation of medicines by the National Commission for the Incorporation of Technologies in the Unified Health System (CONITEC), however, it must be considered that the low prevalence of rare diseases, the high cost of drugs, the scarcity of scientific evidence of efficacy, safety, cost-effectiveness, and benefits, hinder the assessment of incorporation. These issues are not restricted to Brazil only, since several other countries have also been looking for alternatives to solve this issue. The solution to this problem involves a public debate between the State, the academy, doctors, private institutes, also including the active participation of civil

society. Particularly in the case of medicines for rare diseases, it is necessary to consider the flexibility of requirements, while considering the social aspects and the value perceived by society.

Keywords

Rare Diseases, Congenital Abnormalities, Health Services Accessibility, Drug Costs, Health Services

1. Introdução

Doenças raras são condições que afetam um número muito limitado de pacientes. São crônicas, degenerativas, limitantes, trazem risco à vida e, comumente, não têm cura ou tratamento efetivo, podendo assim ser pensado como um sofrimento de longa duração (1). Não existe uma definição única para estas moléstias. A União Europeia, as classifica como aquelas que afetam menos de 1 em cada 2.000 pessoas; a Austrália, 1 em cada 10.000; os Estados Unidos, 75 em 100.000 (2); e, o Brasil, de acordo com a Portaria nº 199/2014, 65 em cada 100 mil (3), a mesma definição da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Estima-se que existem entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes de doenças raras, que acometem aproximadamente 8% da população mundial (1). No Brasil, de 13 a 15 milhões de pessoas (1) sofrem destas condições e, no mundo, 420 milhões (4), o que se constitui em um paradoxo pois, embora raras, acometem um grande número de pessoas. Depreende-se portanto que, as doenças são raras, mas os pacientes com doenças raras são muitos (5). Sabe-se que 80% delas são decorrentes de fatores genéticos e mesmo os 20% restantes (autoimunes, ambiental, inflamatório e infeccioso), frequentemente têm susceptibilidade genética (6), gerando impactos significativos, não apenas à vida do paciente portador, mas também a de seus familiares e cuidadores, pois são exigidos deles dedicação e cuidados extenuantes. Diferentemente de doenças crônicas como diabetes e hipertensão, estas enfermidades provocam um sofrimento de longa duração que impactam gerações, tanto por levar à investigação do passado familiar, o que acarreta incertezas aos futuros descendentes, quanto pela questão da debilidade física do paciente que exigirá cuidados vitalício (1).

Tendo em vista a sua raridade e variedade, até a obtenção do diagnóstico os pacientes enfrentam uma longa e tortuosa jornada. A escassez de especialistas em doenças raras, principalmente a de geneticistas, e o desconhecimento dos médicos da atenção básica, que dificilmente suspeitam de doença genética, propiciam o atraso e a imprecisão em sua identificação (1).

As opções terapêuticas são restritas. A principal terapia disponível é a medicamentosa, sendo que para apenas 10% delas existem drogas específicas para tratá-las, comumente, de altíssimo custo (1). No Brasil, a existência de uma droga não é garantia de tratamento, uma vez que muitas não são cobertas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou não receberam a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) para a sua comercialização. Dada a conhecida e recorrente irregularidade do fornecimento dos medicamentos pelo SUS, mesmo estando incorporada, o acesso a eles não está assegurado, restando aos pacientes a judicialização como único meio de acesso ao tratamento de que necessitam. Neste cenário, pode-se destacar a atuação das associações de pacientes, que são grupos de indivíduos que tem como vínculo uma determinada doença e compartilham objetivos e interesses comuns. Nas situações em que o acesso é uma barreira, estas associações atuam no sentido de defender os interesses dos pacientes, impetrando ações judiciais coletivas ou orientando os pacientes para fazê-los individualmente. Ademais, promovem o suporte emocional aos pacientes e participam de articulações para a formulação de políticas públicas que expressam suas reivindicações, dentre elas, o acesso ao tratamento medicamentoso. (7).

As justificativas para o alto custo dos medicamentos para as doenças raras, também conhecidas como drogas órfãs, estão relacionadas a dois conceitos: um epidemiológico (baixa prevalência ou incidência) e o outro econômico (presumida não lucratividade) (6). Explica-se: o investimento em pesquisa para o desenvolvimento de uma nova droga para doença rara é similar aos destinados aos medicamentos para doenças comuns. Em contrapartida, devido à baixa incidência ou prevalência destas enfermidades, o mercado é bastante restrito, o que inviabilizaria a sua lucratividade, caso os valores cobrados não fossem sensivelmente mais elevados do que os de outras drogas (8).

Muitos países da Europa, bem como os Estados Unidos, Japão e Austrália, adotam políticas adicionais de incentivos a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças raras a fim de torná-los acessíveis aos seus pacientes (8). Nestes países, a designação como droga órfã propicia incentivos para promover o retorno sobre o investimento que inclui subsídios financeiros (redução da taxa de submissão e incentivos fiscais), aprovação simplificada e revisão prioritária do registro e exclusividade de mercado de 7 a 10 anos, que pode ser estendido por mais 6 ou 12 anos nos EUA e Europa, respectivamente, em caso de indicação pediátrica. O resultado desta iniciativa foi um sensível aumento na disponibilização de novas opções de medicamentos (9).

2. Método

O método de pesquisa utilizado foi a revisão integrativa da literatura. Este tipo de revisão permite a sintetização dos resultados de pesquisa em um tópico específico de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para a verificação da adequação dos procedimentos adotados, os aspectos relativos ao assunto abordado e o detalhamento dos estudos incluídos (10).

Apoiando-se no tema da pesquisa: “Os desafios do acesso aos medicamentos para o tratamento das doenças raras”, na pergunta norteadora “Quais são os desafios do acesso dos pacientes aos medicamentos para o tratamento das doenças raras por meio do sistema público de saúde?” e nos objetivos específicos “a avaliação da incorporação de medicamentos para o tratamento de doenças raras” e “investigação do acesso dos pacientes aos medicamentos para doenças raras”, iniciou-se a escolha dos descritores no DeCS e MeSH com o objetivo de selecionar aqueles que melhor se adequavam ao tema em estudo e, na sequência, proceder as buscas nas bases de dados do BVS, Scielo, PubMed e Scopus, conforme abaixo:

- a) Testagem e seleção dos descritores do DeCS e MeSH;
- b) Busca individual nas bases de dados do BVS, Scielo, PubMed e Scopus;
- c) Por intermédio da aplicação do operador booleano “OR” dos descritores em cada base, objetivou-se capturar as intersecções dentro de cada uma das três expressões de busca: medicamento para doenças raras (população), acesso (fenômeno) e sistema de saúde (contexto). O número de artigos encontrados, por base de dados, está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Números de artigos encontrados, por base de dados.

Expressões	BVS	Scielo	Pubmed	Scopus
Medicamento para doenças raras	113.956	1.449	781.600	125.140
Acesso	175.856	3.997	193.792	152.238
Sistema de Saúde	158.911	18.792	2.280.877	756.743

Fonte: elaborado pelos autores.

- d) Emprego do operador booleano “AND”, considerando-se as três expressões a fim de se obter a intersecção final, a qual identificou-se 3.744 artigos que atenderam à sintaxe de busca (tabela 2).

Tabela 2. Artigos resultantes da intersecção das três expressões, gerada pela aplicação do operador booleano “AND”.

Base	# Artigos
BVS	298
Scielo	40
PubMed	1.805
Scopus	1,601
Total	3.744

Fonte: elaborado pelos autores.

- e) As buscas foram executadas no período de julho a setembro de 2020. Seu detalhamento, incluindo a sintaxe utilizada, encontra-se no anexo I.

Dos 3.744 artigos, foram excluídos os duplicados que totalizaram 52, sendo 30 por meio da ferramenta Zotero e 22 manualmente, dado que, não haviam sido identificados pela referida ferramenta.

Para efeito de seleção dos artigos, considerou-se os publicados em português e inglês, sem restrição de data ou tipo de publicação. Os artigos selecionados tiveram como critério de inclusão e exclusão a pertinência e a adequação ao tema pesquisado. Deste modo, excluiu-se 3.648 artigos, restando 44 artigos para a leitura e avaliação completa (quadro 1).

Quadro 1. Artigos finais selecionados para a pesquisa.

N.	Autor	Ano	Título	Fonte
1	Aith, Fernando; Bujdoso, Yasmim; Nascimento, Paulo Roberto do; Dallari, Sueli Gandolfi	2014	Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica/ The principles of universality and integrality of the Brazilian National Public Health System from the perspective of the policy for rare diseases and the incorporation of technological resources	Rev. direito sanit;15(1): 10-39, 2014.
2	Diniz, Debora; Medeiros, Marcelo; Schwartz, Ida Vanessa D	2012	Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses/ Consequences of the judicialization of health policies: the cost of medicines for mucopolysaccharidosis	Cad. saúde pública;28(3): 479-489, mar. 2012. tab
3	Souza, Mônica Vinhas de, Krug, Bárbara Corrêa, Picon, Paulo Dornelles, Schwartz, Ida Vanessa Doederlein	2010	Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas	Ciência & Saúde Coletiva; 15(0); 3443-3454

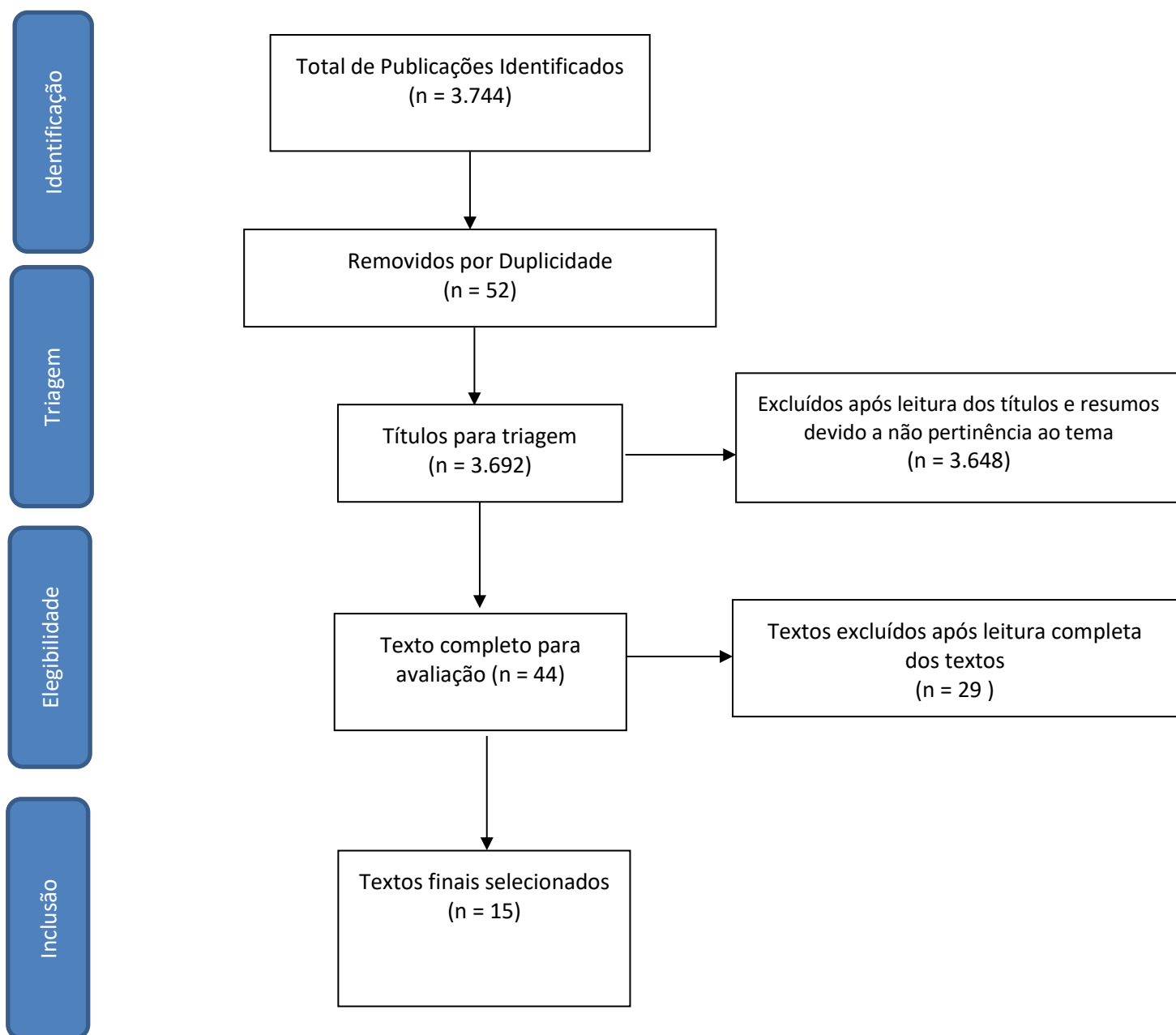
N.	Autor	Ano	Título	Fonte
4	Lima, Maria Angelica de Faria Domingues de; Gilbert, Ana Cristina Bohrer; Horovitz, Dafne Dain Gandelman	2018	Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras./ [Treatment networks and associations of patients with rare diseases].	Cien Saude Colet;23(10): 3247-3256, 2018 Oct.
5	Caetano, Rosângela, Rodrigues, Paulo Henrique Almeida, Corrêa, Marilena C Villela, Villardi, Pedro, Osorio-de-Castro, Claudia Garcia Serpa	2020	The case of eculizumab: litigation and purchases by the Brazilian Ministry of Health	Revista de Saúde Pública; 54(0); -
6	Iriart J.A.B., Nucci M.F., Muniz T.P., Viana G.B., Aureliano W.A., Gibbon S.	2019	From the search for diagnosis to treatment uncertainties: Challenges of care for rare genetic diseases in Brazil [Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: Desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil]	Ciencia e Saude Coletiva
7	Aureliano, Waleska de Araújo	2018	Trajatórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração./ [Family Therapeutic Trajectories: rare hereditary diseases involving long-term suffering].	Cien Saude Colet;23(2): 369-380, 2018 Feb.
8	D'Ippolito, Pedro Ivo Martins Caruso, Gadelha, Carlos Augusto Grabois	2019	O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o Complexo Econômico-Industrial da Saúde	Saúde em Debate; 43(spe4); 219-231
9	Short, Hilary; Stafinski, Tania; Menon, Devidas	2015	A National Approach to Reimbursement Decision-Making on Drugs for Rare Diseases in Canada? Insights from Across the Ponds.	Healthc Policy;10(4): 24-46, 2015 May.
10	Schwartz, Ida Vanessa Doederlein; Souza, Monica Vinhas de; Leivas, Paulo Gilberto Cogo; Schüler-Faccini, Lavinia	2014	Clinical genetics and public policies: how should rare diseases be managed?	Clin. biomed. res;34(2): 122-131, 2014. tab
11	European Organisation for Rare Diseases - EURORDIS	2005	Rare diseases: understanding this public health priority	European Organisation for Rare Diseases - EURORDIS
12	Drummond, Michael; Evans, Bill; LeLorier, Jacques; Karakiewicz, Pierre; Martin, Douglas; Tugwell, Peter; MacLeod, Stuart	2009	Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases--a case study in oncology.	Can J Clin Pharmacol;16(2): e273-81; discussion e282-4, 2009.
13	Encina G., Castillo-Laborde C., Lecaros J.A., Dubois-Camacho K., Calderón J.F., Aguilera X., Klein A.D., Repetto G.M.	2019	Rare diseases in Chile: Challenges and recommendations in universal health coverage context	Orphanet Journal of Rare Diseases
14	Rizzardo S., Bansback N., Dragojovic N., Douglas C., Li K.H., Mitton C., Marra C., Blanis L., Lynd L.D.	2019	Evaluating Canadians' Values for Drug Coverage Decision Making	Value in Health
15	Korchagina D., Jaroslowski S., Jadot G., Toumi M.	2019	Orphan drugs in oncology	Recent Results in Cancer Research
16	Lima-Dellamora, Elisangela da Costa, Caetano, Rosângela, Osorio-de-Castro, Claudia Garcia Serpa	2012	Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro	Ciência & Saúde Coletiva; 17(9): 2387-2396
17	Magalhaes, Monica	2018	Can Severity Outweigh Smaller Numbers? A Deliberative Perspective from Canada.	Value Health;21(5): 532-537, 2018 05.
18	Soon, Swee-Sung; Lopes, Gilberto; Lim, Hwee-Yong; Wong-Rieger, Durhane; Bahri, Salmah; Hickinbotham, Lucy; Jha, Anand; Ko, Bor-Sheng; MacDonell, Diana; Pwu, Jasmine Roah-Fang; Shih, Ruby; Sirachainan, Ekaphop; Suh, Dong-Churl; Wale, Janet; Zhang, Xiao; Wee, Hwee-Lin	2014	A call for action to improve access to care and treatment for patients with rare diseases in the Asia-Pacific region.	Orphanet J Rare Dis;9: 137, 2014 Sep 16.
19	Wong-Rieger, Durhane; Claxton, William; Vines, Richard; Padilla, Carmencita; Tsang, Kin Ping; Hickinbotham, Lucy	2015	An Asia pacific alliance for rare diseases.	Patient;8(1): 11-7, 2015 Feb.

N.	Autor	Ano	Título	Fonte
20	Brasil. Ministério da Saúde	2014	Componente especializado da assistência farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS/ Specialized Component of Pharmaceutical Care: innovation for the guarantee of access to medicines in the Brazilian Health System (SUS/Brazil)	Brasília; Ministério da Saúde; 2014. 163 p. tab, graf.
21	Olver, Ian; Dodds, Susan; Kenner, Jeremy; Kerridge, Ian; McGovern, Kevin; Milligan, Eleanor; Mortimer, Robin	2019	Ethical considerations relating to healthcare resource allocation decisions.	Intern Med J;49(11): 1364-1367, 2019 11.
22	Merker VL, Dai A, Radtke HB, Knight P, Jordan JT, Plotkin SR.	2018	Increasing access to specialty care for rare diseases: a case study using a foundation sponsored clinic network for patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2, and schwannomatosis	BMC Health Serv Res. 2018 Aug 29;18(1):668. doi: 10.1186/s12913-018-3471-5.
23	Joldic M, Todorovic J, Terzic-Supic Z.	2019	The needs of patients with rare disease in Serbia. Why do we need National Strategy for rare disease?	Health Soc Care Community. 2019 Sep;27(5):e861-e870. doi: 10.1111/hsc.12813. Epub 2019 Jul 17.
24	Kole A, Faurisson F.	2010	Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities	Adv Exp Med Biol. 2010;686:223-50. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_14.
25	McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A.	2005	Orphan drugs and the NHS: should we value rarity?	BMJ. 2005 Oct 29;331(7523):1016-9. doi: 10.1136/bmj.331.7523.1016.
26	Boy R, Schwartz IV, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, Ribeiro EM, Galera MF, Leivas PG, Braz M.	2011	Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I	J Med Ethics. 2011 Apr;37(4):233-9. doi: 10.1136/jme.2010.037150. Epub 2011 Jan 25.
27	Annemans L, Aymé S, Le Cam Y, Facey K, Gunther P, Nicod E, Reni M, Roux JL, Schlender M, Taylor D, Tomino C, Torrent-Farnell J, Upadhyaya S, Hutchings A, Le Dez L.	2017	Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL)	Orphanet J Rare Dis. 2017 Mar 10;12(1):50. doi: 10.1186/s13023-017-0601-9.
28	Drummond M, Towse A.	2014	Orphan drugs policies: a suitable case for treatment	Eur J Health Econ. 2014 May;15(4):335-40. doi: 10.1007/s10198-014-0560-1.
29	Sartori Junior D, Leivas PG, Souza MV, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IV.	2012	[Court-ordered access to treatment of rare genetic diseases: Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil]	Cien Saude Colet. 2012 Oct;17(10):2717-28. doi: 10.1590/s1413-81232012001000020.
30	Winquist E, Coyle D, Clarke JT, Evans GA, Seager C, Chan W, Martin J.	2014	Application of a policy framework for the public funding of drugs for rare diseases	J Gen Intern Med. 2014 Aug;29 Suppl 3(Suppl 3):S774-9. doi: 10.1007/s11606-014-2885-y.
31	Badia X, Gil A, Poveda-Andrés JL, Shepherd J, Tort M.	2019	Analysing criteria for price and reimbursement of orphan drugs in Spain	Farm Hosp. 2019 Jul 1;43(4):121-127. doi: 10.7399/fh.11147.
32	Danzon PM.	2018	Affordability Challenges to Value-Based Pricing: Mass Diseases, Orphan Diseases, and Cures	Value Health. 2018 Mar;21(3):252-257. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.018.
33	Kole A., Faurisson F.	2010	Rare diseases social epidemiology: Analysis of inequalities	Advances in Experimental Medicine and Biology. doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_14; 223-250
34	Kanters T.A., Hakkaart L., Rutten-Van Mólken M.P.M.H., Redekop W.K.	2015	Access to orphan drugs in western Europe: Can more systematic policymaking really help to avoid different decisions about the same drug?	Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. doi: 10.1586/14737167.2015.1045882; 557-559
35	Henrard S., Arickx F.	2016	Negotiating prices of drugs for rare diseases	Bulletin of the World Health Organization. doi: 10.2471/BLT.15.163519; 779-781

N.	Autor	Ano	Título	Fonte
36	Hyyry H.I., Roos J.C.P., Cox T.M.	2015	Orphan drugs: Expensive yet necessary	QJM. doi: 10.1093/qjmed/hcu240; 269-272
37	Lee S.H., Yoo S.-L., Bang J.S., Lee J.H.	2020	Patient accessibility and budget impact of orphan drugs in south korea: Long-term and real-world data analysis (2007–2019)	International Journal of Environmental Research and Public Health. doi: 10.3390/ijerph17092991
38	Hughes D.	2006	Rationing of drugs for rare diseases	PharmacoEconomics. doi: 10.2165/00019053-200624040-00001; 315-316
39	Pejčić A.V., Iskrov G., Jakovljević M.M., Stefanov R.	2018	Access to orphan drugs – comparison across Balkan countries	Health Policy. doi: 10.1016/j.healthpol.2018.04.009; 583-589
40	Feltmate K., Janiszewski P.M., Gingerich S., Cloutier M.	2015	Delayed access to treatments for rare diseases: Who's to blame?	Respirology. doi: 10.1111/resp.12498; 361-369
41	Carr D.R., Bradshaw S.E.	2016	Gene therapies: The challenge of super-high-cost treatments and how to pay for them	Regenerative Medicine. doi: 10.2217/rme-2016-0010; 381-393
42	Guan X., Zhang J., Man C., Ni B., Shi L.	2019	How Far Have We Come? Challenges to Orphan Drug Access in China, 2011-2017	Journal of Pharmaceutical Sciences. doi: 10.1016/j.xphs.2019.01.012; 2199-2205
43	Al-Attar M.	2018	TRAPPED - An insight into two sisters' struggle to access treatment for a rare genetic disease	Orphanet Journal of Rare Diseases. doi: 10.1186/s13023-018-0774-x
44	Picon P.D., Beltrame A., Banta D.	2013	National guidelines for high-cost drugs in brazil: Achievements and constraints of an innovative national evidence-based public health policy	International Journal of Technology Assessment in Health Care. doi: 10.1017/S0266462313000056; 198-206

Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Fluxograma dos artigos selecionados após a aplicação dos critérios de exclusão



Fonte: Elaborado pelos autores.

3. Resultados e discussão

Posteriormente à leitura e avaliação completa dos 44 artigos citados no item anterior e, com base nos critérios da adequação e pertinência ao tema pesquisado, foram excluídos outros 29 artigos, ou seja, todos aqueles que não se enquadravam aos critérios, restando assim, 15 selecionados para o trabalho de revisão da literatura (quadro 2).

Quadro 2. Principais características dos artigos selecionados.

N.	Título do Artigo	Autor	Ano	Tipo de Estudo	País	Principais Resultados
1	Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica	Aith, Fernando; Bujdoso, Yasmim; Nascimento, Paulo Roberto do; Dallari, Sueli Gandolfi	2014	Pesquisa Exploratória	Brasil	Devido às barreiras para o cumprimento dos princípios da universalidade e integralidade pelo Estado brasileiro, que perpassa pela complexidade na avaliação para incorporação das drogas para doenças raras, a judicialização tem sido um importante e legítimo meio de acesso ao tratamento medicamentoso.
2	A National Approach to Reimbursement Decision-Making on Drugs for Rare Diseases in Canada? Insights from Across the Ponds.	Short, Hilary; Stafinski, Tania; Menon, Devidas	2015	Revisão Sistemática	Canadá	O dilema da cobertura das drogas para doenças raras é mundial, e os países têm se esforçado para avaliá-la de maneira menos rigorosa, dada a falta de comprovação de custo-efetividade.
3	Clinical genetics and public policies: how should rare diseases be managed?	Schwartz, Ida Vanessa Doederlein; Souza, Monica Vinhas de; Leivas, Paulo Gilberto Cogo; Schüler-Faccini, Lavinia	2014	Revisão Narrativa	Brasil	O critério de aplicação do custo-efetividade para a incorporação das drogas para doenças raras no SUS não é a mais adequada. É preciso que haja um critério específico para elas.

4	Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses	Diniz, Debora; Medeiros, Marcelo; Schwartz, Ida Vanessa D	2012	Pesquisa Exploratória	Brasil	Por não ser planejada, o fornecimento das drogas para doenças raras por meio da judicialização, produz compras fracionadas, o que faz com que o Estado perca o seu poder de monopólio que um sistema de compras centralizadas promoveria, o que certamente reduziria os preços dos medicamentos.
5	Rare diseases: understanding this public health priority	European Organisation for Rare Diseases - EURORDIS	2005	Documento de Posicionamento	França	Apesar do artigo ser antigo (2005), percebe-se que as dificuldades dos portadores de doenças raras permanecem: falta de acesso ao diagnóstico correto, alto custo dos medicamentos, desigualdade na disponibilidade de tratamento.
6	Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases--a case study in oncology.	Drummond, Michael; Evans, Bill; LeLorier, Jacques; Karakiewicz, Pierre; Martin, Douglas; Tugwell, Peter; MacLeod, Stuart	2009	Artigo	Canadá	Os métodos atuais de avaliação econômica não são adequados e podem não condizer com o pensamento da sociedade. Ou seja, demonstra que mesmo em países como o Canadá este assunto gera discussões.
7	Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas	Souza, Mônica Vinhas de, Krug, Bárbara Corrêa, Picon, Paulo Dornelles, Schwartz, Ida Vanessa Doederlein	2010	Revisão de Literatura não sistematizada	Brasil	É necessário que haja critérios específicos para a avaliação econômica das drogas para doenças raras

8	Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras	Lima, Maria Angelica de Faria Domingues de, Gilbert, Ana Cristina Bohrer, Horovitz, Dafne Dain Gandelman	2018	Artigo	Brasil	A falta de acesso aos medicamentos para doenças raras leva à judicialização. Nesse contexto, as associações de pacientes desempenham um importante papel.
9	The case of eculizumab: litigation and purchases by the Brazilian Ministry of Health	Caetano, Rosângela, Rodrigues, Paulo Henrique Almeida, Corrêa, Marilena C Villela, Villardi, Pedro, Osorio-de-Castro, Claudia Garcia Serpa	2020	Pesquisa Exploratória	Brasil	Em função da falta do registro sanitário e seu alto preço, o eculizumabe foi uma das drogas mais judicializadas no país. Após o seu registro, houve um impacto positivo, com o preço médio reduzido em mais de 35%.
10	Rare diseases in Chile: Challenges and recommendations in universal health coverage context	Encina G., Castillo-Laborde C., Lecaros J.A., Dubois-Camacho K., Calderón J.F., Aguilera X., Klein A.D., Repetto G.M.	2019		Chile	Devido à escassez de recursos, mesmo que a doença rara afete um pequeno número de pacientes, a sua disponibilização deverá ser discutida no âmbito da sociedade civil.
11	From the search for diagnosis to treatment uncertainties: Challenges of care for rare genetic diseases in Brazil [Da busca pelo	Iriart J.A.B., Nucci M.F., Muniz T.P., Viana G.B., Aureliano W.A., Gibbon S.	2019	Pesquisa Exploratória	Brasil	Doenças raras, devido o fator genético, ao contrário de outras doenças crônicas, afetam a vida não apenas do paciente, que necessitará de cuidados dos seus familiares e cuidadores, mas também de futuras gerações.

	diagnóstico às incertezas do tratamento: Desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil]					Outro ponto destacado é que a política de austeridade fiscal dos últimos anos tem feito com que sistema de saúde enfrente um crescente subfinanciamento.
12	Evaluating Canadians' Values for Drug Coverage Decision Making	Rizzardo S., Bansback N., Dragojlovic N., Douglas C., Li K.H., Mitton C., Marra C., Blanis L., Lynd L.D.	2019	Revisão Sistemática	Canadá	O critério utilizado pelos pagadores para o reembolso das drogas para doenças raras precisa ser revisto e deve ir além do custo-efetividade e eficiência. Deve-se também levar em consideração a opinião da sociedade.
13	Orphan drugs in oncology	Korchagina D., Jaroslowski S., Jadot G., Toumi M.	2019	Livro	Suíça	Custo-efetividade não deve ser o único critério de avaliação econômica, países que o adotam privam os pacientes do acesso às drogas. Como exemplo, França, Itália e Alemanha, flexibilizaram seus critérios.
14	Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração.	Aureliano, Waleska de Araújo	2018	Pesquisa Qualitativa	Brasil	Cerca de 80% das doenças raras tem origem genética e podem ser classificadas como sofrimentos de longa duração que afeta a vida de gerações de toda uma família
15	O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o Complexo Econômico-Industrial da Saúde	Ippolito, Pedro Ivo Martins Caruso, Gadelha, Carlos Augusto Grabois	2019		Brasil	A CONITEC enquanto órgão responsável pela análise de avaliação econômica de incorporação de medicamentos para doenças raras, exerce um papel fundamental na definição de cobertura dos medicamentos. Para isso deve ter total autonomia na tomada de decisão, livre de qualquer influência, sugerindo-se para tanto que até mesmo seja convertida em agência reguladora.

						<p>Outra questão importante é que o gasto médio do Brasil com saúde e bem inferior à média mundial. Os gastos privados representam 57% do total e os públicos 43%. Portanto, há espaço para crescimento com os gastos em saúde.</p>
--	--	--	--	--	--	---

Fonte: Elaborado pelos autores.

No Brasil, dada a complexidade do processo de registro e incorporação dos medicamentos de alto custo no SUS, que envolve interesse do Estado e da indústria, as barreiras para o acesso ao tratamento medicamentoso são grandes (11). Estes desafios ficam mais evidentes quando se analisa como o sistema de saúde cuida dos portadores de doenças raras. A baixa prevalência, aliada ao alto custo do tratamento medicamentoso – quando existente – impõem ao SUS um grande desafio, pondo em xeque os princípios fundamentais da universalidade e integralidade aos serviços e ações de saúde, estabelecidos pela Constituição Federal de 1988. Com efeito, o Estado reconhece que a saúde é direito de todos e é seu dever garanti-la. Porém, ao mesmo tempo em que reconhece a necessidade do cumprimento destes princípios, os mesmos geram desafios na sua efetivação tendo em vista que esbarram no escasso recurso orçamentário destinado pelo Estado ao setor da saúde (12). A consequência disso é o crescente subfinanciamento e precarização do setor, proveniente da política de austeridade fiscal, razão pela qual resta, para a maioria dos pacientes, apenas o caminho da judicialização (11). Como ilustração, em 2016, de acordo com os dados da Advocacia Geral da União, o Governo Federal teve um gasto com as ações judiciais na ordem de 1,325 bilhões, um salto de 5.000% sobre os gastos de 2007 (8).

Dentre as motivações estão a não incorporação do medicamento ao sistema de saúde e mesmo existindo, não há garantia de acesso a ele. Em função do seu impacto financeiro, as drogas de alto custo são as que mais são judicializadas (13).

Destarte, a definição de quais produtos serão cobertas pelo SUS é deveras importante para configurar a integralidade da saúde, como um direito. A Lei Federal nº 12.401/2011, veio na esteira desta discussão pois delimitou a abrangência da integralidade, redefinindo e disciplinando a forma como a assistência farmacêutica seria incorporada ao âmbito do SUS. Com ela foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de

Saúde (CONITEC), órgão colegiado de caráter permanente, que tem como responsabilidade assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novos medicamentos (12). As diretrizes de sua atuação são: a universalidade e a integralidade das ações de saúde no âmbito do SUS, com base no melhor conhecimento técnico-científico disponível; a proteção do cidadão nas ações de assistência, prevenção e promoção à saúde por meio de processo seguro de incorporação de tecnologias pelo SUS; a incorporação de tecnologias por critérios racionais e parâmetros de eficácia, eficiência e efetividade adequados às necessidades de saúde; e a incorporação de tecnologias que sejam relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde, baseadas na relação custo-efetividade (14).

Nesse sentido, depreende-se que a CONITEC pode ser um instrumento estratégico para mitigar a profusão de ações judiciais para a obtenção dos medicamentos de alto custo, em especial, aos das doenças raras. Assim, o judiciário seria instado a intervir apenas em casos específicos. Nesse contexto, destaca-se o advento da Portaria nº 199/2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e tem como um dos princípios a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na RAS (Rede de Atenção à Saúde), incluindo tratamento medicamentoso [...] indicados no âmbito do SUS, que devem ser resultados das recomendações formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e aprovação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) [...] (3).

A despeito do que diz a Constituição Federal em seu art. 198 III, no qual estabelece que uma das diretrizes do SUS é a participação da comunidade, na composição da CONITEC, não há a participação popular. Ademais, seria importante que suas decisões sejam tomadas com total autonomia, sugerindo-se para tanto que até mesmo seja convertida em agência reguladora. Desta forma, seria dotada de autonomia técnica e orçamentária e, conseqüentemente, suas decisões exaradas com maior independência, livre de conflito de interesses e pressões para cobertura ou não, de um determinado medicamento.

Sob esta perspectiva, como já dito, seria importante uma maior participação da sociedade civil na sua composição, sendo a associação de portadores de doenças raras e membros da academia, atores importantes que poderiam compor o órgão colegiado. Isto daria a ela maior equilíbrio em suas decisões. A CONITEC poderia ser instada também a servir como um órgão de apoio nas decisões do judiciário, para o fornecimento de medicamentos derivados de judicialização (15).

Destaca-se, todavia, que embora a CONITEC desempenhe um papel estratégico na mitigação dos requerimentos judiciais, haverá sempre situações em que produtos demandados

não estarão incorporados ao sistema público de saúde (9). No caso das doenças raras, existe uma singular dificuldade na avaliação dos medicamentos para a sua cobertura. O alto custo das drogas, a escassez de evidências científicas de eficácia, segurança, custo-efetividade e benefícios, dificultam a avaliação de incorporação.

As aprovações dos medicamentos para doenças raras ocorrem de maneira mais acelerada, com a realização apenas de ensaios clínicos randomizados contra placebos, cujo tamanho da amostra é pequeno e com benefícios em desfechos não clínicos. Isto se justifica pela raridade da doença que resulta em um pequeno número de pacientes e na falta de comparadores terapêuticos, que possibilitem a realização de estudos clínicos adequados para a verificação de custo-efetividade da nova droga e, quando existentes, os limiares aceitáveis não são atingidos (16).

Dada a complexidade do tema, faz-se necessária uma reflexão sobre a necessidade de novos modelos de avaliação de tecnologia em saúde e incorporação, que sejam capazes de garantir a equidade entre diferentes indivíduos (6). A avaliação econômica requererá o afastamento dos critérios usuais de custo-benefício para a cobertura dos medicamentos, pois necessita considerar também a fragilidade e as necessidades de tratamento dos portadores de doenças raras (16). Cita-se como exemplo, o *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, instituto ligado ao sistema de saúde da Grã-Bretanha que avalia as tecnologias de saúde a serem incorporados pelo *National Health System (NHS)*, apesar de considerar em sua avaliação as evidências científicas de custo-efetividade e eficiência, contempla eventualmente também o valor social e científico dos medicamentos para a sua decisão de incorporação (12). Como pode-se perceber, esta não é uma questão de solução simples, mas sua avaliação e ponderação devem ser uma prioridade.

Os desafios e debates acerca do acesso dos medicamentos para doenças raras não se restringem ao Brasil. Usualmente, a decisão da alocação dos recursos e da definição das prioridades, exige que sejam atingidos os critérios técnicos e o real benefício terapêutico do medicamento, sem deixar de considerar os aspectos ético, moral e o princípio da equidade. Este princípio requer que sejam consideradas as diferenças entre as pessoas e situações. Os países que optaram por fornecer acesso, seja por reembolso ou financiamento a esses medicamentos, são confrontados para sustentar esta decisão, uma vez que esta gera déficit financeiro. Em contrapartida, aqueles países que não oferecem tais terapias, são questionados pelo fato de não tratar seus cidadãos igualmente, visto que, apenas pessoas afetadas por doenças prevalentes, teriam acesso aos medicamentos em detrimento daquelas afetadas por condições mais raras (6).

Apesar do alto custo, países da Europa têm dedicado esforços para oferecer o reembolso das drogas para doenças raras. Na França e na Itália, em geral, define-se pelo reembolso em função do baixo impacto orçamentário. Na França, apenas uma droga teve o reembolso negado. A Alemanha tem uma análise especial para as drogas de doenças raras, cuja avaliação para o reembolso é menos rigorosa. Apenas a designação como droga órfã é suficiente para comprovar o benefício adicional (9). Igualmente, no Canadá apesar dos critérios de avaliação não recomendarem o reembolso, as autoridades das províncias têm optado por fazê-lo. Uma das justificativas apresentadas pela Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH), agência canadense de avaliação econômica, é a de que, apesar de haver a insegurança de ser custo-efetivo e de não haver comprovação do benefício clínico, o fato de satisfazer uma significativa necessidade médica não atendida e de ser uma condição rara, são suficientes pela decisão do reembolso. Assim, sugere-se que, os pagadores acreditam que o “valor” do tratamento sob a perspectiva da sociedade é maior do que o fato de não ser custo-efetivo, refletindo deste modo, o pensamento da população (17).

Países como Inglaterra, Escócia e País de Gales têm adotado o “Esquemas de Acesso dos Pacientes” ou “Patients Access Scheme” (PAS) no qual são feitos os acordos de “compartilhamento de risco” ou “risk-sharing” com as empresas, nos quais são exigidas garantias de resultados dentro de um período estabelecido. Outras alternativas têm sido discutidas pelos países que enfrentam as mesmas incertezas para o reembolso dos medicamentos considerado promissores, porém sem comprovação de ser custo-efetivo e proporcionar benefícios significativos comparados ao tratamento existente. Um exemplo, é o “programa de acesso gerenciado” ou “managed access program” (MAPs). Neste caso, as drogas recebem a autorização de reembolso provisório condicionados ao envio de dados adicionais que contenham evidências que contribuam para a aprovação definitiva (18).

Com efeito, via de regra, os países levam em consideração a declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre as doenças raras: “A visão dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável é um mundo no qual ninguém fica para trás, incluindo pessoas que sofrem de doenças raras. Só porque uma doença afeta um pequeno número de pessoas não a torna irrelevante ou menos importante que as doenças que afetam milhões.(19)”.

Há que se discutir igualmente que, na aquisição dos medicamentos pelo Estado por força de ações judiciais, as compras são realizadas de forma ineficiente, pois são fragmentadas (15). Neste caso, é aplicado apenas o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP), que é o desconto mínimo obrigatório a ser aplicado para compras públicas de medicamentos. Atualmente, o CAP está em 20,09 % (20). Por conseguinte, com as compras individualizadas, o Governo não pode

exercer o seu poder de monopólio, que existiria em caso de compra centralizada. Considerando que as compras seriam realizadas em grande volume, o Estado teria um maior poder de barganha, o que certamente geraria economia com a redução dos preços de compra (15).

Não menos importante é considerar o fato de que, dados da Organização Mundial da Saúde apontam que, no Brasil, o gasto público médio anual com saúde é bem inferior à média mundial, chegando a ser dez vezes menor do que a dos países desenvolvidos. Os gastos privados representam 57% do total e os públicos, 43%. Em contrapartida, países como Reino Unido, Itália, Japão, Alemanha, Espanha e Cuba tem 70% dos gastos em saúde custeados pelo Estado. Relativamente ao PIB, em 2015, os gastos totalizaram 10%, sendo apenas 3,8% público, muito abaixo de qualquer outro país com sistema universal, superior a 6,5% do PIB (15). Depreende-se, portanto, que o Governo tem optado por seguir o caminho da adoção de uma política de austeridade fiscal, por meio do crescente subfinanciamento e precarização das áreas sociais, em especial à área da saúde (11), o que, em tese, permitiria maior destinação de recursos para proporcionar o acesso aos medicamentos de alto custo, em especial, aos de doenças raras (15).

Por todos os aspectos apresentados neste trabalho, o tema dos desafios do acesso aos medicamentos para o tratamento das doenças raras, inquietam não apenas os pacientes, mas aos sistemas de saúde do Brasil e de outros países do mundo. Com o advento cada vez maior de novos medicamentos de alto custo, com custo-efetividade restrita, urge a cada país uma abrangente discussão sobre a política para a incorporação, envolvendo os pacientes, o governo, a sociedade civil, e em especial no caso dos medicamentos para doenças raras, há que se ponderar a flexibilização das exigências, considerando também os aspectos sociais e o valor percebido pela sociedade.

Espera-se, assim, que a resposta para a questão ética de, como mitigar as desigualdades que os pacientes de doenças raras sofrem, possa ser encontrada em um futuro próximo (21).

4. Limitação

Pode-se considerar como limitação deste estudo, o fato de que as legislações e decisões do Governo, se alteram com muita rapidez e frequência. Adicionalmente, alguns dados podem também estar defasados, considerando a data em que foi publicada. Como exemplo, em 3 de dezembro de 2020, foi publicado no Diário Oficial da União o Decreto Nº 10.558, que instituiu o Comitê Interministerial de Doenças Raras. A discussão de seu impacto não está refletida neste estudo.

5. Considerações Finais

As opções terapêuticas para o tratamento das doenças raras são muito restritas, sendo a principal opção, o tratamento medicamentoso.

O maior desafio enfrentado pelos portadores de doenças raras é a do acesso ao medicamento, pelo fato deste ser, comumente, de altíssimo custo, requerendo desta forma o seu fornecimento pelo poder público.

O tema ganha relevância na medida em que, dada as limitações orçamentárias e o subfinanciamento da saúde, consequência da política de austeridade fiscal, o Estado não consegue atender a esta demanda, restando aos pacientes, as ações judiciais como meio recorrente de acesso. A judicialização tem gerado aos cofres públicos despesas anuais não previstas de 500 milhões de reais, o que gera um conflito entre o acesso universal à saúde e a capacidade orçamentária do Estado.

Desta forma, este trabalho teve por objetivo, trazer para a reflexão os desafios enfrentados pelos pacientes de doenças raras para acessarem o tratamento medicamentoso e, ao mesmo tempo, examinar os consequentes impactos no sistema público de saúde. Dado ao alto custo das drogas, aliada à baixa prevalência das doenças raras, a escassez de evidências científicas de eficácia, segurança, custo-efetividade e benefícios, constata-se uma grande dificuldade na avaliação de incorporação destas drogas ao sistema de saúde. Assim, vimos que o tema é bastante controverso não apenas para o sistema de saúde brasileiro, mas também para o de outros países.

Discutir esta questão requer diversas ponderações e, encontrar uma solução, não é uma tarefa simples. Algumas propostas foram lançadas, como por exemplo, promover uma maior flexibilização das exigências para a incorporação destas drogas ao sistema de saúde, considerando também os aspectos sociais e o valor percebido pela sociedade. Porém, merecem uma reflexão adicional do Estado, academia, médicos, iniciativa privada, com a ajuda e participação da sociedade civil. Esta também necessita ser ouvida, pois tem em seu papel promover a formulação de políticas públicas que proporcionem benefícios para os portadores de doenças raras, afinal não é porque afeta um pequeno número de pessoas que a torna irrelevante ou menos importante do que as doenças que afetam milhões.

Referências:

1. Aureliano W de A. Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias

como sofrimento de longa duração. *Cien Saude Colet.* fevereiro de 2018;23(2):369–80.

2. Drummond M, Evans B, LeLorier J, Karakiewicz P, Martin D, Tugwell P, et al. Evidence and values: requirements for public reimbursement of drugs for rare diseases--a case study in oncology. *Can J Clin Pharmacol.* maio de 2009;16(2):e273-81; discussion e282-4.
3. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 199, DE 30 DE JANEIRO DE 2014 [Internet]. 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
4. INTERFARMA. Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde. 2018; Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/doencas-raras--a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>
5. European Organisation for Rare Diseases - EURORDIS. Rare diseases: understanding this public health priority. 24 de setembro de 2009; Disponível em: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf
6. Schwartz IVD, Souza MV de, Leivas PGC, Schüler-Faccini L. Clinical genetics and public policies: how should rare diseases be managed? *Clin biomed res.* 2014;34(2):122–31.
7. Lima MA de FD de, Gilbert ACB, Horovitz DDG. Redes de tratamento e as associações de pacientes com doenças raras. *Cien Saude Colet.* outubro de 2018;23(10):3247–56.
8. Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, Villardi P, Osorio-de-Castro CGS. The case of eculizumab: litigation and purchases by the Brazilian Ministry of Health. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2 de março de 2020;54. Disponível em: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102020000100220&lang=pt
9. Korchagina D, Jaroslowski S, Jadot G, Toumi M. Orphan drugs in oncology [Internet]. *Recent Results Cancer Res.* Springer New York LLC; 2019. 109 p. (Recent Results in Cancer Research; vol. 213). Disponível em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85058612428&doi=10.1007%2f978-3-030-01207-6_8&partnerID=40&md5=bbe8de1270f1cfaa7ae9a5598919c025
10. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. REVISÃO INTEGRATIVA: MÉTODO DE PESQUISA PARA A INCORPORAÇÃO DE EVIDÊNCIAS NA SAÚDE E NA ENFERMAGEM. 2008; Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>
11. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano WA, Gibbon S. From the search for diagnosis to treatment uncertainties: Challenges of care for rare genetic diseases in Brazil. *Cienc Saude Coletiva.* 2019;24(10):3637–50.
12. Aith F, Bujdoso Y, Nascimento PR do, Dallari SG. Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. *Rev direito sanit.* 2014;15(1):10–39.
13. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IVD. Consequências da judicialização das políticas de

saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. *Cad Saude Publica*. março de 2012;28(3):479–89.

14. DECRETO Nº 7.646, DE 21 DE DEZEMBRO DE 2011 [Internet]. dez 21, 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm

15. D'Ippolito PIMC, Gadelha CAG. O tratamento de doenças raras no Brasil: a judicialização e o Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Saúde em Debate*. 19 de junho de 2020;43(spe4):219–31.

16. Souza MV de, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciência & Saúde Coletiva*. novembro de 2010;15:3443–54.

17. Rizzardo S, Bansback N, Dragojlovic N, Douglas C, Li KH, Mitton C, et al. Evaluating Canadians' Values for Drug Coverage Decision Making. *Value Health*. 2019;22(3):362–9.

18. Short H, Stafinski T, Menon D. A National Approach to Reimbursement Decision-Making on Drugs for Rare Diseases in Canada? Insights from Across the Ponds. *Healthc Policy*. julho de 2015;10(4):24–46.

19. WHO. Statement for Rare Disease Day [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2018-statement-for-rare-disease-day>

20. CMED. COMUNICADO CMED No 11, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2019 [Internet]. dez 30, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/legislacao/arquivos/arquivos/5978json-file-1>

21. Encina G, Castillo-Laborde C, Lecaros JA, Dubois-Camacho K, Calderón JF, Aguilera X, et al. Rare diseases in Chile: Challenges and recommendations in universal health coverage context. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019;14(1). Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85077785807&doi=10.1186%2fs13023-019-1261-8&partnerID=40&md5=929784f55a212f41176f1b7f287fbd14>

ANEXO I

BVS

POPULAÇÃO MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS			FENÔMENO ACESSO			CONTEXTO SISTEMA DE SAÚDE		
DeCS			DeCS			DeCS		
Descritores	# Artigos	Data	Descritores	# Artigos	Data	Descritores	# Artigos	Data
"Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica"	81	15/08/2020	"Acesso a Medicamentos e Tecnologia em Saúde"	105	15/08/2020	"Gestao em Saúde"	3.174	15/08/2020
"Doenças Raras"	10.978	15/08/2020	"Acesso Universal aos Serviços de Saúde"	-	15/08/2020	"Políticas Públicas de Saúde"	3.750	15/08/2020
"Doenças orfas"	10.978	15/08/2020	"Cobertura Universal de Saúde"	157	15/08/2020	"Sistemas Públicos de Saúde"	39	15/08/2020
"Anomalias Congenitas"	27.311	15/08/2020	"Política Nacional de Medicamentos"	213	15/08/2020	"Sistemas de Saúde"	6.137	15/08/2020
"Erros Inatos do Metabolismo"	10.605	15/08/2020	"Assistência de Saúde Universal"	68	15/08/2020	"Sistemas Nacionais de Saúde"	331	15/08/2020
"Neuropatias Amiloides Familiares"	1.352	15/08/2020	"Tomada de Decisões"	96.727	15/08/2020	"Política Nacional de Medicamentos"	213	15/08/2020
"Mucopolissacaridose I"	1.384	15/08/2020	"Acesso aos Serviços de Saúde"	79.173	15/08/2020	"Política de Saúde"	84.995	15/08/2020
"Mucopolissacaridose II"	994	15/08/2020	"Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência a Saúde"	546	15/08/2020	"Medicina Estatal"	56.718	15/08/2020
"Hormônio do Crescimento Humano"	13.305	15/08/2020				"Sistema Único de Saúde"	11.001	15/08/2020
"Doença de Gaucher"	4.449	15/08/2020						
"Efeitos Psicossociais da Doença"	28.451	15/08/2020						
"Custos de Medicamentos"	16.785	15/08/2020						
Sintaxe	# Artigos		Sintaxe	# Artigos		Sintaxe	# Artigos	
mh:((mh:("Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica")) OR (mh:("Doenças Raras")) OR (mh:("Doenças orfas")) OR (mh:("Anomalias Congenitas")) OR (mh:("Erros Inatos do Metabolismo")) OR (mh:("Neuropatias Amiloides Familiares")) OR (mh:("Mucopolissacaridose I")) OR (mh:("Mucopolissacaridose II")) OR (mh:("Hormônio do Crescimento Humano")) OR (mh:("Doença de Gaucher")) OR (mh:("Efeitos Psicossociais da Doença")) OR (mh:("Custos de Medicamentos"))))	113.956		mh:((mh:("Acesso a Medicamentos e Tecnologia em Saúde")) OR (mh:("Acesso Universal aos Serviços de Saúde")) OR (mh:("Cobertura Universal de Saúde")) OR (mh:("Política Nacional de Medicamentos")) OR (mh:("Assistência de Saúde Universal")) OR (mh:("Tomada de Decisões")) OR (mh:("Acesso aos Serviços de Saúde")) OR (mh:("Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência a Saúde"))))	175.856		mh:((mh:("Gestao em Saúde")) OR (mh:("Políticas Públicas de Saúde")) OR (mh:("Sistemas Públicos de Saúde")) OR (mh:("Sistemas de Saúde")) OR (mh:("Sistemas Nacionais de Saúde")) OR (mh:("Política Nacional de Medicamentos")) OR (mh:("Política de Saúde")) OR (mh:("Medicina Estatal")) OR (mh:("Sistema único de Saúde"))))	158.911	

ARTIGOS

mh:((mh:((mh:("Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica")) OR (mh:("Doenças Raras")) OR (mh:("Doenças orfas")) OR (mh:("Anomalias Congenitas")) OR (mh:("Erros Inatos do Metabolismo")) OR (mh:("Neuropatias Amiloides Familiares")) OR (mh:("Mucopolissacaridose I")) OR (mh:("Mucopolissacaridose II")) OR (mh:("Hormônio do Crescimento Humano")) OR (mh:("Doença de Gaucher")) OR (mh:("Efeitos Psicossociais da Doença")) OR (mh:("Custos de Medicamentos")))) AND (mh:((mh:("Acesso a Medicamentos e Tecnologia em Saúde")) OR (mh:("Acesso Universal aos Serviços de Saúde")) OR (mh:("Cobertura Universal de Saúde")) OR (mh:("Política Nacional de Medicamentos")) OR (mh:("Assistência de Saúde Universal")) OR (mh:("Tomada de Decisões")) OR (mh:("Acesso aos Serviços de Saúde")) OR (mh:("Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência a Saúde")))) AND (mh:((mh:("Gestao em Saúde")) OR (mh:("Políticas Públicas de Saúde")) OR (mh:("Sistemas Públicos de Saúde")) OR (mh:("Sistemas de Saúde")) OR (mh:("Sistemas Nacionais de Saúde")) OR (mh:("Política Nacional de Medicamentos")) OR (mh:("Política de Saúde")) OR (mh:("Medicina Estatal")) OR (mh:("Sistema único de Saúde")))))))	298
---	-----

Scielo

POPULAÇÃO MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS			FENÔMENO ACESSO			CONTEXTO SISTEMA DE SAÚDE		
DeCS			DeCS			DeCS		
Descritores	# Artigos	Data	Descritores	# Artigos	Data	Descritores	# Artigos	Data
"Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica"	4	15/08/2020	"Acesso a Medicamentos e Tecnologia em Saúde"	-	15/08/2020	"Gestao em Saúde"	918	15/08/2020
"Doenças Raras"	86	15/08/2020	"Acesso Universal aos Serviços de Saúde"	16	15/08/2020	"Políticas Públicas de Saúde"	792	15/08/2020
"Doenças orfas"	-	15/08/2020	"Cobertura Universal de Saúde"	49	15/08/2020	"Sistemas Públicos de Saúde"	28	15/08/2020
"Anomalias Congenitas"	597	15/08/2020	"Política Nacional de Medicamentos"	88	15/08/2020	"Sistemas de Saúde"	1.000	15/08/2020
"Erros Inatos do Metabolismo"	58	15/08/2020	"Assistência de Saúde Universal"	-	15/08/2020	"Sistemas Nacionais de Saúde"	43	15/08/2020
"Neuropatias Amiloides Familiares"	4	15/08/2020	"Tomada de Decisões"	1.113	15/08/2020	"Política Nacional de Medicamentos"	88	15/08/2020
"Mucopolissacaridose I"	9	15/08/2020	"Acesso aos Serviços de Saúde"	1.165	15/08/2020	"Política de Saúde"	1.649	15/08/2020
"Mucopolissacaridose II"	4	15/08/2020	"Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência a Saúde"	40	15/08/2020	"Medicina Estatal"	4	15/08/2020
"Hormônio do Crescimento Humano"	4	15/08/2020				"Sistema Único de Saúde"	5.105	15/08/2020
"Doença de Gaucher"	24	15/08/2020						
"Efeitos Psicossociais da Doença"	51	15/08/2020						
"Custos de Medicamentos"	51	15/08/2020						
Sintaxe	# Artigos		Sintaxe	# Artigos		Sintaxe	# Artigos	
(Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) OR (Doenças Raras) OR (Doenças orfas) OR (Anomalias Congenitas) OR (Erros Inatos do Metabolismo) OR (Neuropatias Amiloides Familiares) OR (Mucopolissacaridose I) OR (Mucopolissacaridose II) OR (Hormônio do Crescimento Humano) OR (Doença de Gaucher) OR (Efeitos Psicossociais da Doença) OR (Custos de Medicamentos)	1.449		(Acesso a Medicamentos e Tecnologia em Saúde) OR (Acesso Universal aos Serviços de Saúde) OR (Cobertura Universal de Saúde) OR (Política Nacional de Medicamentos) OR (Assistência de Saúde Universal) OR (Tomada de Decisões) OR (Acesso aos Serviços de Saúde) OR (Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência a Saúde)	3.997		(Gestao em Saúde) OR (Políticas Públicas de Saúde) OR (Sistemas Públicos de Saúde) OR (Sistemas de Saúde) OR (Sistemas Nacionais de Saúde) OR (Política Nacional de Medicamentos) OR (Política de Saúde) OR (Medicina Estatal) OR (Sistema Único de Saúde)	18.792	

ARTIGOS

((Gestao em Saúde) OR (Políticas Públicas de Saúde) OR (Sistemas Públicos de Saúde) OR (Sistemas de Saúde) OR (Sistemas Nacionais de Saúde) OR (Política Nacional de Medicamentos) OR (Política de Saúde) OR (Medicina Estatal) OR (Sistema Único de Saúde)) AND ((Acesso a Medicamentos e Tecnologia em Saúde) OR (Acesso Universal aos Serviços de Saúde) OR (Cobertura Universal de Saúde) OR (Política Nacional de Medicamentos) OR (Assistência de Saúde Universal) OR (Tomada de Decisões) OR (Acesso aos Serviços de Saúde) OR (Qualidade, Acesso e Avaliação da Assistência a Saúde)) AND ((Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica) OR (Doenças Raras) OR (Doenças orfas) OR (Anomalias Congenitas) OR (Erros Inatos do Metabolismo) OR (Neuropatias Amiloides Familiares) OR (Mucopolissacaridose I) OR (Hormônio do Crescimento Humano) OR (Doença de Gaucher) OR (Efeitos Psicossociais da Doença) OR (Custos de Medicamentos)))	40
---	----

Pubmed

POPULAÇÃO: MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS			FENÔMENO: ACESSO			CONTEXTO: SISTEMA DE SAÚDE		
MeSH			MeSH			MeSH		
INGLÊS	# Artigos	Data	INGLÊS	# Artigos	Data	INGLÊS	# Artigos	Data
Rare Diseases	11.298	15/08/2020	Universal Health Care	78	10/08/2020	Public Health Systems Research	34	10/08/2020
Congenital Abnormalities	592.164	15/08/2020	Pharmaceutical Services	70.058	10/08/2020	National Health Programs	91.439	10/08/2020
Metabolism, Inborn Errors	154.767	15/08/2020	Health Services Accessibility	111.208	10/08/2020	Health Policy	106.474	10/08/2020
Amyloid Neuropathies, Familial	1.353	15/08/2020	Universal Health Care	78	10/08/2020	Health Services	2.139.022	10/08/2020
Mucopolysaccharidosis I	1.757	15/08/2020	Tertiary Healthcare	1.088	10/08/2020	Public Health Administration	15.444	10/08/2020
Mucopolysaccharidosis II	960	15/08/2020	Drug Costs	16.123	10/08/2020	Universal Health Insurance	3.634	10/08/2020
Human Growth Hormone	14.224	15/08/2020			Government Programs	10.526	10/08/2020	
Gaucher Disease	4.609	15/08/2020			Universal Health Care	78	10/08/2020	
Cost of Illness	27.347	15/08/2020			Unified Health System	-	10/08/2020	
rare disease[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities"[MeSH Terms] OR "metabolism, inborn errors"[MeSH Terms] OR "amyloid neuropathies, familial"[MeSH Terms] OR "mucopolysaccharidosis i"[MeSH Terms] OR "mucopolysaccharidosis ii"[MeSH Terms] OR "human growth hormone"[MeSH Terms] OR "gaucher disease"[MeSH Terms] OR "cost of illness"[MeSH Terms]			"universal health care"[MeSH Terms] OR "pharmaceutical services"[MeSH Terms] OR "health services accessibility"[MeSH Terms] OR "universal health care"[MeSH Terms] OR "tertiary healthcare"[MeSH Terms] OR "drug costs"[MeSH Terms]			"public health systems research"[MeSH Terms] OR "national health programs"[MeSH Terms] OR "health policy"[MeSH Terms] OR "health services"[MeSH Terms] OR "public health administration"[MeSH Terms] OR "universal health insurance"[MeSH Terms] OR "government programs"[MeSH Terms] OR "universal health care"[MeSH Terms]		
	781.600			193.792			2.280.877	

ARTIGOS

1.805

Scopus

POPULAÇÃO: MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS			FENÔMENO: ACESSO			CONTEXTO: SISTEMA DE SAÚDE		
MeSH			MeSH			MeSH		
INGLÊS	# Artigos	Data	INGLÊS	# Artigos	Data	INGLÊS	# Artigos	Data
Rare Diseases	11.298	15/08/2020	Universal Health Care	78	10/08/2020	Public Health Systems Research	34	10/08/2020
Congenital Abnormalities	592.164	15/08/2020	Pharmaceutical Services	70.058	10/08/2020	National Health Programs	91.439	10/08/2020
Metabolism, Inborn Errors	154.767	15/08/2020	Health Services Accessibility	111.208	10/08/2020	Health Policy	106.474	10/08/2020
Amyloid Neuropathies, Familial	1.353	15/08/2020	Universal Health Care	78	10/08/2020	Health Services	2.139.022	10/08/2020
Mucopolysaccharidosis I	1.757	15/08/2020	Tertiary Healthcare	1.088	10/08/2020	Public Health Administration	15.444	10/08/2020
Mucopolysaccharidosis II	960	15/08/2020	Drug Costs	16.123	10/08/2020	Universal Health Insurance	3.634	10/08/2020
Human Growth Hormone	14.224	15/08/2020			Government Programs	10.526	10/08/2020	
Gaucher Disease	4.609	15/08/2020			Universal Health Care	78	10/08/2020	
Cost of Illness	27.347	15/08/2020			Unified Health System	-	10/08/2020	
{ KEY ("Rare Diseases") OR KEY ("Congenital Abnormalities") OR KEY ("Metabolism, Inborn Errors") OR KEY ("Amyloid Neuropathies, Familial") OR KEY ("Mucopolysaccharidosis I") OR KEY ("Mucopolysaccharidosis II") OR KEY ("Human Growth Hormone") OR KEY ("Gaucher Disease") OR KEY ("Cost of Illness") }			{ KEY ("Universal Health Care") OR KEY ("Pharmaceutical Services") OR KEY ("Health Services Accessibility") OR KEY ("Universal Health Care") OR KEY ("Tertiary Healthcare") OR KEY ("Drug Costs") }			{ KEY ("Public Health Systems Research") OR KEY ("National Health Programs") OR KEY ("Health Policy") OR KEY ("Health Services") OR KEY ("Public Health Administration") OR KEY ("Universal Health Insurance") OR KEY ("Government Programs") OR KEY ("Unified Health System") }		
	125.140			152.238			756.743	

ARTIGOS

1.601