

A avaliação de tecnologia em saúde para as doenças raras: uma revisão integrativa da literatura

Jennifer Rezende¹, Samara Jamile Mendes²

¹Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Saúde Pública – FSP. São Paulo, SP, Brasil. ORCID: 0009-0008-0000-9271. E-mail: jennifer.rezende@hotmail.com

²Universidade de São Paulo – USP, Faculdade de Saúde Pública – FSP. São Paulo, SP, Brasil. ORCID: 0000-0003-3107-8233. E-mail: samarajm@gmail.com

Resumo

O Sistema Único de Saúde (SUS) preconiza o acesso à saúde de forma universal, parte importante do acesso é aos medicamentos. Um dos maiores desafios é buscar um acesso equânime em meio ao avanço tecnológico e as ofensivas da indústria farmacêutica. As propostas de novas tecnologias são analisadas, a partir dos dados científicos, oriundos de revisões sistemáticas e metodologias baseadas em avaliações farmacoeconômicas e na análise de impacto orçamentário. A incorporação de novas tecnologias pode ser considerada um fator significativo de pressão orçamentária e a circunstância torna-se ainda mais desafiadora quando tratamos das doenças raras. O presente estudo tem como objetivo apresentar de que forma a literatura discute a incorporação de medicamentos para doenças raras no Brasil e a implicação para o acesso a medicamentos para os pacientes portadores de doenças raras. O método foi o de revisão integrativa da literatura, por meio de uma busca com base nos itens chave: avaliação de tecnologias em saúde; doenças raras e Sistema Único de Saúde (SUS). A busca foi realizada na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde – BVS. O resultado da sintaxe final identificou 114 resultados disponíveis na plataforma BVS. Os artigos foram selecionados conforme as etapas de identificação, rastreamento, elegibilidade e inclusão. Foram avaliados 10 artigos, sendo classificados em 3 temas: *Ferramentas e métodos de avaliação*; *Geração de evidências* e *Regulamentação e reembolso*, que demonstraram a necessidade de ampliar o debate em torno do processo de

regulamentação e incorporação de medicamentos órfãos no Brasil e a importância das evidências embasadas cientificamente, como as evidências do mundo real e dos métodos de abordagem holística e multidisciplinar na avaliação dos tomadores de decisão e para os impactos para o sistema de saúde.

Palavras-chave: Acesso a medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde; Avaliação de tecnologias em saúde; Doenças Raras; Sistema Único de Saúde (SUS).

Introdução

A constituição brasileira de 1988 estabelece a saúde como um direito fundamental de todos e dever do Estado. Nesse sentido, em 1990 foi criada a Lei 8.080 que constituiu o Sistema Único de Saúde (SUS), cujo princípio da Universalidade preconiza o acesso à saúde a todos. Parte importante da garantia de saúde é o acesso a medicamentos, que se faz através da Política Nacional de Medicamentos e da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (BRASIL, 1990).

A Assistência Farmacêutica, portanto, no SUS acontece seguindo seus princípios, considerando principalmente a integralidade, que tem como conceito a garantia de acesso aos medicamentos constantes em protocolos clínicos e em relações de medicamentos elaboradas pelos gestores do SUS (VIEIRA, 2017).

A limitação de recursos financeiros destinados à saúde e a ofensiva da indústria farmacêutica, impõe a necessidade, que por sua vez impõe a necessidade de ferramentas para avaliação de tecnologias em saúde, para amparar e embasar as decisões tomadas a respeito de quais tecnologias devem fazer parte do sistema público de saúde. Estas ferramentas técnicas-científicas visam promover a incorporação de medicamentos de forma responsável e sustentável a longo prazo (BIGLIA, 2020). A avaliação de tecnologia em saúde também garante os princípios da descentralização, atendimento integral e participação da comunidade do SUS. As

tecnologias são avaliadas quanto à sua real eficácia e segurança, sendo uma ferramenta fundamental para as tomadas de decisão dos gestores de saúde (BRASIL, 2009).

No Brasil, a incorporação de medicamentos no SUS acontece na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Esta comissão, por sua vez, veio para assessorar o Ministério da Saúde nas tomadas de decisão, visando aumentar e garantir a eficiência na alocação dos recursos de saúde (BIGLIA, 2020). As propostas de novas tecnologias são analisadas, a partir dos dados científicos, oriundos de revisões sistemáticas e metodologias que seguem as diretrizes estabelecidas para avaliações farmacoeconômicas e para análise de impacto orçamentário (YUBA, 2018).

A lei tem sido discutida por diversos autores. Segundo Vieira (2017) ela tensiona o princípio da universalidade, como no caso dos medicamentos não incorporados ao SUS para tratamento de doenças raras, já que todos os cidadãos têm direito ao acesso universal e igualitário a políticas para a promoção, proteção e recuperação de sua saúde.

Segundo Pereira (2015), a incorporação de novas tecnologias pode ser considerada um fator significativo de pressão orçamentária. O cenário atual de aumento de gastos em saúde é resultado de fatores como: transição demográfica, universalização dos serviços de saúde, surgimento novas tecnologias e fatores socioeconômicos.

A circunstância torna-se ainda mais desafiadora quando tratamos das doenças denominadas raras. O termo "doença rara" aplica-se aos distúrbios que afetam uma pequena parte da população. Na grande maioria dos casos, as doenças raras são de origem genética, se apresentam como uma condição crônica, debilitantes e trazem impacto significativo para a qualidade de vida dos pacientes e familiares (FÉLIX, 2022).

Apesar das doenças raras serem consideradas um importante desafio para o sistema de saúde, elas são frequentemente negligenciadas. O debate acerca do acesso a

medicamentos e a serviços de saúde que atendam às necessidades da população acometida por estas doenças, encontra-se em crescimento, principalmente os processos de judicialização. Estima-se que cerca de 17 milhões de brasileiros sofrem com algum tipo de doença rara (PASCARELLI, 2022), uma prevalência que reforça a importância de debater sobre o tema e trazer maior clareza a respeito de como o sistema público de saúde é capaz de lidar com as demandas e os desafios impostos para tratamento e manutenção das doenças raras no Brasil. Em 2014 o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com o objetivo de melhorar o acesso de pacientes com doenças raras aos serviços de saúde e contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes (BRASIL, 2014).

Em vista disso, o presente estudo tem como objetivo apresentar de que forma a literatura discute a incorporação de medicamentos para doenças raras no Brasil e a implicação para o acesso a medicamentos para os pacientes com doenças raras.

Método

A metodologia utilizada neste estudo será uma revisão integrativa sobre os artigos que discutem o tema da pergunta de pesquisa. Este método foi escolhido para sistematizar estudos com diferentes metodologias e integrar os resultados dos estudos que eventualmente abordam diferentes entendimentos sobre o tema. Com base na pergunta "*O que a literatura científica apresenta sobre os critérios para a incorporação de medicamentos para as doenças raras, no âmbito do Sistema Único de Saúde?*", foi desenvolvida uma busca com os itens chave: Incorporação de medicamentos, doenças raras e Sistema Único de Saúde.

Fontes de dados e estratégias de pesquisa

A busca foi realizada na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (<http://bvsalud.org/>), escolhida por proporcionar uma ampla visibilidade e acessibilidade a informações em saúde.

Sobre a construção da estratégia de busca, a pergunta de pesquisa permitiu identificar os polos orientadores para busca de descritores em cada uma das bases selecionadas. É possível ver os polos e seus descritores por cada item-chave da pergunta de pesquisa na Tabela abaixo. Os descritores foram buscados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os itens-chave e os descritores foram definidos conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Derivação dos itens-chave da pergunta de pesquisa em descritores e agrupados por polo.

Item Chave	Polo	Descritores
Incorporação de medicamentos	Fenômeno	Agência de avaliação de tecnologias em saúde
		Avaliação de tecnologias em saúde
		Conitec
		Incorporação de medicamento
Doenças raras	População	Doença rara
Sistema Único de Saúde	Contexto	SUS
		Brasil

Após a definição dos itens-chave e dos descritores, foram realizados testes exploratórios para avaliação do número de resultados encontrados por busca, na BVS, utilizando o operador "OR" para os descritores do mesmo polo e o operador "AND" para a soma dos polos.

Posterior aos testes exploratórios com os descritores escolhidos, estabeleceu-se uma sintaxe para cada um dos polos: fenômeno, população e contexto, que melhor representasse o item-chave. O resultado da junção das 3 sintaxes, com o auxílio do operador "AND" entre eles, originou a sintaxe final para uma estratégia de busca

ampla e reproduzível, representativo da pergunta de pesquisa. O número de artigos encontrados está presente na Tabela 2.

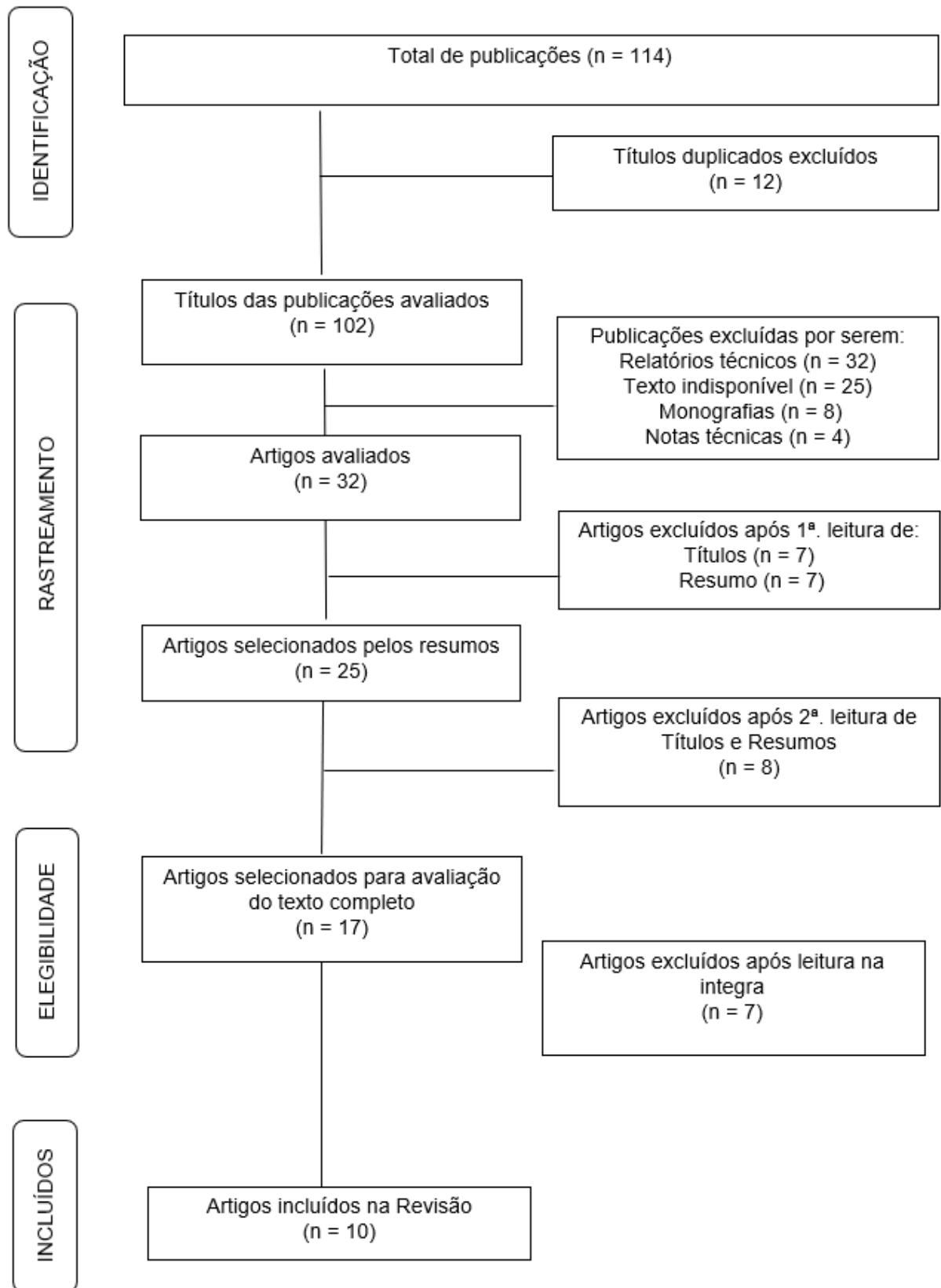
Tabela 2. Sintaxes por polo.

Polo	Sintaxe	Número de artigos
Fenômeno (Incorporação de medicamentos)	(incorporação de medicamentos) OR (conitec) OR (agência de avaliação de tecnologias em saúde) OR (avaliação de tecnologias em saúde)	35.016
População (Doenças raras)	(doença rara)	21.509
Contexto (Sistema único de saúde)	(sus) OR (brasil)	493.148
Fenômeno + População + Contexto	(incorporação de medicamentos) OR (conitec) OR (agência de avaliação de tecnologias em saúde) OR (avaliação de tecnologias em saúde) AND (doença rara) AND (sus) OR (brasil)	114

A composição da sintaxe final, incluindo os 3 polos identificou 114 resultados disponíveis na plataforma BVS.

A próxima etapa consistiu na identificação e seleção dos artigos que foram incluídos na revisão. As etapas de identificação, rastreamento, elegibilidade e inclusão estão descritas na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.



O processo de seleção dos artigos incluídos na revisão foi constituído de 4 etapas sendo elas: a identificação dos títulos, rastreamento, elegibilidade e inclusão. Na etapa de identificação dos estudos foram excluídos 12 títulos duplicados. Em seguida foi realizado a etapa de rastreamento e análise dos diferentes tipos de estudo, onde foram verificados que 102 artigos estavam disponíveis para avaliação. A exclusão dos artigos duplicados foi realizada com auxílio através do software gerenciador de referências Zotero.

Foram excluídos outros 70 títulos que não se apresentavam no formato de artigo ou que não estavam disponíveis para leitura, sendo eles: 32 relatórios técnicos, 8 monografias, 4 notas técnicas e 1 resumo de simpósio e 25 títulos com texto indisponível.

Após a leitura do título e resumo, 7 artigos foram excluídos por não se relacionarem com a pergunta de pesquisa, aqueles que não possuíam relação entre os polos: fenômeno, contexto e população.

Desses 25 artigos que restaram, 8 foram excluídos após uma segunda leitura de títulos e resumos. Essa fase resultou em 17 artigos elegíveis para avaliação do texto completo. Já na etapa de inclusão, após a leitura na íntegra, outros 07 artigos foram excluídos por não se relacionarem com o objeto de pesquisa, restando 10 artigos para análise. Os critérios de inclusão e exclusão que nortearam seleção e inclusão dos artigos, a partir dos títulos e resumos encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Os critérios de inclusão e exclusão para inclusão dos artigos.

Critérios de inclusão
Estudos que tratam de doenças raras;
Estudos publicados nos últimos dez anos (2013 a 2023);
Estarem disponíveis em língua portuguesa ou inglesa;
As publicações serem artigos e terem seu resumo disponível para leitura;
Os artigos tratarem do tema e serem relevantes a pergunta de investigação;
Critérios de exclusão
Publicações que não tinham o texto completo disponível para leitura;
Publicações que não tinham resumo disponível;
Publicações que não eram artigos científicos;
Artigos que abordam outros temas não relevantes à pergunta de pesquisa.

Análise de dados

Os dados extraídos incluem autores (ano de publicação), título, revista, objetivo do artigo, metodologia utilizada, principais considerações e os elementos que relacionam com a pergunta de pesquisa: incorporação de medicamentos, doenças raras e Sistema Único de Saúde.

A integração dos dados foi executada pelo método de análise temática. A finalidade da elaboração dos temas é simplificar a integração dos conteúdos que possuem semelhanças. Os temas serão avaliados conforme as seguintes categorias de análise: pontos consideráveis quanto a ATS para doenças raras e processo de ATS desempenhado pela CONITEC.

Resultados e discussão

Todos os 10 artigos incluídos na pesquisa foram lidos na íntegra e tiveram suas informações extraídas manualmente para consolidar um quadro síntese, o qual compilou as seguintes informações: autores (ano de publicação), título, revista, objetivo do artigo, método e as principais considerações no que diz respeito abordagem aos

polos derivados da pergunta de pesquisa. As publicações abrangem o período de 2014 a 2022, sendo 2 artigos publicados em 2014, 1 artigo publicado em 2019, 1 artigo publicado em 2020, 5 artigos publicados em 2021 (50% do total dos artigos desta pesquisa) e 1 artigo publicado em 2022. Todos os artigos estão disponíveis na língua inglesa. Duas das publicações possuem o mesmo autor (Whittal et al., 2021) e outras duas foram publicadas na mesma revista (*Orphanet Journal of Rare Diseases*). De forma geral, todos os artigos, apesar de apresentarem métodos diferentes, possuem como similitude a discussão, acerca da avaliação de tecnologias em saúde para doenças raras, incluindo propostas de ferramentas e métodos e regulamentações mais adequadas e robustas para melhor auxiliar os tomadores de decisão. Todas as informações estão detalhadas na Tabela 4.

A fim de entender como os artigos selecionados contribuíram para a discussão sobre a avaliação de tecnologia em saúde para as doenças raras, os 10 artigos foram divididos em três temas de abordagem: 1) *Ferramentas e métodos de avaliação*; 2) *Geração de evidências* e 3) *Regulamentação e reembolso*. A Tabela 5 descreve a distribuição dos temas e as categorias de análise: *ATS para doenças raras e o processo de ATS desempenhado pela CONITEC*, mais especificamente. A primeira categoria faz um compilado dos pontos consideráveis sobre o processo de ATS de forma mais abrangente, sem distinção quanto ao país onde o estudo foi realizado e sim com foco nos desafios do processo de ATS para doenças raras em linhas gerais e presentes no cenário mundial. Já a segunda categoria, aborda o processo de ATS sob a perspectiva do SUS e limitada a atuação da CONITEC. Apenas 1 dos estudos discute o processo regulatório de medicamentos para doenças raras no Brasil e a avaliação da CONITEC. Os outros 9 estudos abordavam os temas de ATS fora do Brasil.

Nos últimos 10 anos no Brasil tem crescido o debate em torno do atendimento ao raro nos serviços de saúde, impulsionado sobretudo pela Política Nacional de Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras deliberada pela Portaria nº 199 de 2014. A

Caderneta do Raro, publicada em 2022 pelo Ministério da saúde, é um exemplo considerável da relevância desta temática. A caderneta das doenças raras é uma ferramenta essencial para pacientes e profissionais de saúde lidarem com condições médicas pouco frequentes. Trata-se de um documento que reúne informações detalhadas sobre a doença, sintomas, tratamentos, medicamentos e outras especificidades que podem afetar a saúde do indivíduo. Essa caderneta tem como objetivo central facilitar a comunicação entre médicos, especialistas e pacientes, auxiliando no diagnóstico, acompanhamento e tratamento adequado das doenças raras. Ela desempenha um papel fundamental na organização e no compartilhamento de informações vitais, proporcionando uma abordagem mais abrangente e personalizada para o cuidado desses pacientes. No entanto, para garantir o acesso desta população a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde, faz-se necessário aprimorar o debate acerca da ATS especializados para doenças raras (BRASIL, 2022).

Cinco dos dez estudos resultados desta pesquisa abordam o tema de ferramentas e métodos de ATS. Infelizmente existem inúmeras incertezas atreladas ao processo de ATS para as doenças raras e dificilmente elas deixarão de existir por completo. A literatura aponta que as incertezas relacionadas ao tamanho e às características da população, quanto à história natural da doença, tratamento atual e quanto aos novos tratamentos devem ser identificadas de maneira sistemática, transparente e compreensiva. Ferramentas e metodologias sistematizadas podem reduzir as incertezas em ATS e proporcionar métodos de maior confiança para os tomadores de decisão (GRIMM, 2021).

Outro tema abordado por 2 dos artigos selecionados nesta revisão foi o de geração de evidências. É comum que o nível de evidências para os tratamentos para doenças raras seja menor que o padrão esperado para ATS. Inclusive as evidências relacionadas a estudos de custo da doença. Esses são frequentemente indisponíveis ou mal estruturados, o que constitui um problema para os fabricantes de medicamentos,

reguladores, as agências de ATS e os pagadores. Estudos de custo da doença com desenhos robustos e metodologia padronizada são úteis para demonstrar aos tomadores de decisão os impactos de novos tratamentos propostos. (ARMENI, 2021). Além dos custos, outro conjunto crítico de evidências para a ATS são as evidências clínicas, os desenhos de estudo e os desfechos clínicos. No trabalho apresentado por FACEY et al. (2014) temos disponível um compilado de diferentes métodos de pesquisa que demonstram a eficácia clínica de um produto para doença rara, evidenciando que, mesmo com populações pequenas e heterogêneas, existem estudos e análises robustas que podem gerar evidências valiosas para a ATS. Discutir o tema é fundamental para que novas alternativas e instrumentos na incorporação de medicamentos desse grupo aconteçam de forma a garantir o direito humano e sustentar o princípio da integralidade.

A respeito do tema regulamentação e reembolso, 3 dos artigos selecionados nesta revisão debatem as legislações, os desafios relacionados ao financiamento dos medicamentos órfãos e o real acesso aos tratamentos para as pessoas com doença rara. Segundo Drummond e Towse (2014), para melhorar as políticas é necessário: esclarecer os valores da sociedade, revisar as políticas de preço e reembolso, melhorar definição das prioridades de pesquisa e desenvolver políticas de pesquisa e de reembolso que dialoguem. Sem alterações nas políticas, as empresas deixarão de responder aos incentivos de desenvolvimento de medicamentos órfãos por dúvidas de reembolso.

Segundo BOYCOTT (2017), os medicamentos órfãos custam em média cinco vezes mais do que os medicamentos convencionais, tendendo a aumentar com o passar do tempo. Esse cenário traz um crescente impacto para o orçamento público e constitui um desafio em garantir a sustentabilidade do sistema de saúde de forma responsável. Portanto, é fundamental que o processo de ATS para as doenças raras seja transparente e cientificamente embasado.

Tabela 4. Síntese dos artigos incluídos na revisão.

Autores	Título	Revista	Objetivo	Método	Principais considerações
Annemans e Makady, 2020	TRUST4RD: ferramenta para reduzir as incertezas na geração de evidências para doenças raras	Orphanet J Rare Dis	Tem como objetivo desenvolver uma ferramenta de metodologia técnica, mas pragmática, que permita que as incertezas de um tratamento especializado para uma doença rara sejam explicitadas, priorizadas e abordadas de forma adequada e oportuna.	Diálogo multilateral para desenvolver o instrumento metodológico - os representantes das partes interessadas foram convidados a participar numa série de três mesas-redondas.	A TRUST4RD apresenta orientações sobre a definição de incertezas e lacunas na avaliação do valor e da relação custo-benefício dos tratamentos especializados para as doenças raras. Fornece igualmente orientações sobre o potencial dos elementos de prova do mundo real para ajudar a resolver essas incertezas, incluindo a tipologia das incertezas dos elementos de prova, a importância das diferentes incertezas e as fontes de dados disponíveis para as resolver antes e depois da apresentação da ATS. Ao fazer uso das orientações, os debates sobre autorização e reembolso desses tratamentos podem ser integrados num contexto rico em provas, garantindo assim valor a todas as partes, em especial aos pacientes.
Armeni et al., 2021	Reflexões sobre a importância da análise de custo da doença em doenças raras: uma proposta	Int. j. environ. public health	Propõe que a avaliação econômica adequada para tratamentos de doenças raras deve ser inicialmente informada por estudos de custo da doença (CDD).	Revisão sistemática da literatura ou metanálise	Os estudos CDD são úteis para informar os decisores políticos na avaliação do impacto total dos novos tratamentos propostos para as doenças raras, mas a heterogeneidade metodológica torna os estudos disponíveis difíceis

			realizados usando uma perspectiva social.		de comparar. Para apoiar de forma eficaz os processos de tomada de decisões, é necessário avaliar a redistribuição do ônus da doença decorrente de novos tratamentos, exigindo a identificação dos fatores de custo através de estudos de CDD com uma concepção sólida e uma metodologia normalizada.
Drummond e Towse, 2014	Políticas em matéria de medicamentos órfãos: um caso adequado para tratamento	Eur J Health Econ	Resumir os métodos de pesquisa que têm relevância para as populações pequenas e heterogêneas que têm doenças raras para que as evidências possam ser geradas para fundamentar decisões robustas de ATS.	Revisão de literatura	Sem alterações nas políticas atuais, as empresas farmacêuticas acabarão por deixar de responder aos incentivos ao desenvolvimento de medicamentos órfãos, porque cada vez mais terão dúvidas se os medicamentos, caso sejam desenvolvidos, serão reembolsados.
Facey et al., 2014	Gerando evidências para avaliação das tecnologias da saúde para doenças raras	Int J Technol Assess Health Care	Resumir os métodos de pesquisa que têm relevância para as populações pequenas e heterogêneas que têm doenças raras para que as evidências possam ser geradas na fundamentação de decisões robustas de ATS.	Discussão com um painel de experts foi aumentada com referências e estudos de caso para explorar abordagens robustas para geração de evidências de ATS para tratamentos de doenças raras.	É necessário um consenso internacional sobre as formas de melhorar a seleção de provas e a avaliação das tecnologias para as doenças raras, que reconhecem o valor de novos projetos e análises de estudos num contexto em que os resultados e efeitos de importância ainda não foram acordados.
Fontrier, 2022	Acesso ao mercado para medicamentos que tratam as doenças raras: uma associação entre processos especializados para	Soc Sci Med	Explorar se a presença de processos e vias especializadas nos níveis de registo de ATS estão associadas a	Foi identificada uma amostra correspondente de 116 pares de indicações terapêuticas com aprovação de	Não é claro se a presença de processos especializados de designação de órfãos e de ATS por si só poderia resultar em recomendações de financiamento

	medicamentos órfãos e recomendações de financiamento		recomendações de financiamento mais favoráveis e a um acesso mais rápido ao mercado.	registro de 2001 a 2019 na Europa e no Canadá, tendo sido utilizadas fontes disponíveis ao público para a extração de dados. Estatísticas descritivas foram usadas para análise de dados.	favoráveis sem ter em conta outros fatores relacionados com o sistema de saúde e diferenças nos processos de tomada de decisões entre os diferentes contextos. São necessárias abordagens holísticas e um melhor alinhamento dos requisitos em matéria de prova entre os reguladores para otimizar o acesso aos medicamentos órfãos.
Grimm et al., 2021	Criação de uma estrutura de confiança para avaliação da incerteza em doenças raras: sugestões de melhoria (Resposta a "TRUST4RD: ferramenta para reduzir as incertezas na geração de evidências para tratamentos especializados para doenças raras")	Orphanet J Rare Dis	Apresentar um resumo abrangente da avaliação da incerteza na avaliação das tecnologias em saúde, com destaque para a transferibilidade para o contexto das doenças raras.	Resumo abrangente	Cinco etapas para a gestão da incerteza e propôs uma agenda de investigação específica para estas doenças no domínio das doenças raras.
Riera et al., 2019	Eficácia, segurança e aspectos regulatórios dos medicamentos órfãos para doenças raras: o caso Zolgensma®	Cad. Ibero Am. Direito Sanit. (Impr.)	Discutir o processo regulatório de medicamentos para doenças raras no Brasil, com base no caso Zolgensma.	Estudo descritivo realizado no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês em junho de 2019	Faz-se necessário ampliar o debate em torno do processo de regulamentação e de incorporação de medicamentos órfãos para doenças raras no Brasil.
Whittal et al., 2021	O uso de medidas de desfechos reportados por pacientes (MDRPs) em doenças raras e as implicações para a avaliação de tecnologias em saúde	Patient	Identifique os principais fatores a serem considerados ao usar diferentes tipos de MDRPs na ATS para tratamentos de doenças raras.	Revisão do escopo da literatura científica e cinzenta	As MDRPs são relevantes na ATS para os tratamentos para doenças raras, mas colocam várias dificuldades. Uma compreensão mais profunda das vantagens potenciais e dos desafios e possíveis

					soluções para cada um pode ajudar a gerenciar essas dificuldades.
Whittal et al., 2021	Examinando o impacto de processos de diferentes países para avaliar tratamentos de doenças raras: uma análise de caso	Int J Technol Assess Health Care	Examinar os impactos de diferentes processos de avaliação para dois tratamentos para doenças raras.	Análise de estudo de caso	Abordagens separadas ou adaptadas para a avaliação dos tratamentos para doenças raras podem facilitar uma tomada de decisões mais estruturada e coerente e uma melhor gestão das especificidades dos tratamentos para doenças raras.
Zimmermann et al., 2021	Uma revisão sistemática das razões morais para o reembolso de medicamentos órfãos	Orphanet J Rare Dis	Fornece uma análise sistemática das razões morais a favor e contra o estatuto especial para o reembolso de produtos medicinais órfãos em sistemas de saúde financiados pelo setor público de uma perspectiva interdisciplinar.	Revisão sistemática	As questões relativas ao reembolso das despesas de manutenção devem ser avaliadas e analisadas numa perspectiva multidisciplinar.

Tabela 5. Descrição do tema abordado e análise da abordagem dos estudos sobre pontos relacionados a pergunta de pesquisa.

Tema abordado	Título	Autores, ano	Categorias de análise	
			Pontos consideráveis quanto a ATS para doenças raras	Processo de ATS desempenhado pela CONITEC
Ferramentas e métodos de avaliação	TRUST4RD: ferramenta para reduzir as incertezas na geração de evidências para doenças raras	Annemans e Makady, 2020	- Com a combinação de preços elevados para um número reduzido de pacientes e a incerteza quanto às evidências, os tomadores de decisão em saúde, em particular, as agências de ATS e pagadores se encontram obrigados a tomar decisões sobre reembolso em condições difíceis.	Não aborda
Geração de evidências	Reflexões sobre a importância da análise de custo da doença em doenças raras: uma proposta	Armeni et al., 2021	- A heterogeneidade metodológica dos estudos de custo da doença torna os estudos disponíveis difíceis de comparar. Para os processos de tomada de decisões, é necessário avaliar a redistribuição da carga da doença resultante de novos tratamentos, a identificação dos fatores de custo através de estudo sobre o custo da doença com uma metodologia sólida e padronizada.	Não aborda
Regulamentação e reembolso	Políticas em matéria de medicamentos órfãos: um caso adequado para tratamento	Drummond e Towse, 2014	- Com o crescimento da utilização de ATS para controlar a adoção e difusão de tecnologias em saúde, as atuais políticas são consideradas insatisfatórias. Os pagadores entendem que por conta dos preços elevados, a maioria não são custo-efetivo, mas eles enfrentam	Não aborda

			<p>problemas políticos se não aprovarem o financiamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - As evidências sugerem que submeter os medicamentos órfãos aos processos normais de ATS e à análise de custo-benefício são politicamente sensíveis. 	
Geração de evidências	Gerando evidências para avaliação das tecnologias da saúde para doenças raras	Facey et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> - Para assegurar abordagens coerentes e transparentes de ATS para doenças raras, é necessário um acordo internacional sobre os requisitos obrigatórios para a eficácia clínica das doenças raras que seja aceita por todas as partes envolvidas. 	Não aborda
Ferramentas e métodos de avaliação	Acesso ao mercado para medicamentos que tratam as doenças raras: uma associação entre processos especializados para medicamentos órfãos e recomendações de financiamento	Fontrier, 2022	<ul style="list-style-type: none"> - Abordagens holísticas e melhor colaboração entre as agências competentes e stakeholders, são necessárias, além de mecanismos inovadores de precificação a fim de tornar esses medicamentos mais acessíveis e atenuar os altos níveis de incerteza. 	Não aborda
Ferramentas e métodos de avaliação	Criação de uma estrutura de confiança para avaliação da incerteza em doenças raras: sugestões de melhoria (Resposta a "TRUST4RD: ferramenta para reduzir as incertezas na geração de evidências para tratamentos especializados para doenças raras")	Grimm et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> - ATS no domínio das doenças raras pode envolver mais incerteza do que em outras condições e é fundamental que a questão seja tratada de forma transparente. - Proposta de inco etapas da gestão da incerteza para ATS em doenças raras: visão geral das incertezas, análise, avaliação, compartilhamento de riscos e acompanhamento. 	Não aborda

Regulamentação e reembolso	Eficácia, segurança e aspectos regulatórios dos medicamentos órfãos para doenças raras: o caso Zolgensma®	Ribera et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> - Faz-se necessário ampliar o debate em torno do processo de regulamentação e de incorporação de medicamentos órfãos para doenças raras no Brasil. O debate deve incluir as evidências relacionadas aos efeitos – benefícios e riscos – desses medicamentos, e maior clareza nos critérios para concessão de registro e recomendação de incorporação em sistemas de saúde. 	Com avaliação da Conitec, o medicamento foi incorporado no SUS para AME do tipo 1, e para os pacientes com AME tipos 2 e tipo 3, o acesso é mediante acordo de compartilhamento de risco (projeto piloto).
Ferramentas e métodos de avaliação	O uso de medidas de desfechos reportados por pacientes em doenças raras e as implicações para a avaliação de tecnologias em saúde	Whittal et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> - Uma melhor compreensão das vantagens, desafios e potenciais soluções ao usar medidas de desfechos reportados por pacientes para doenças raras podem ajudar a melhorar o seu uso em ATS. É fundamental que as partes interessadas reconheçam essas limitações e discutam abordagens inovadoras e soluções não convencionais. 	Não aborda
Ferramentas e métodos de avaliação	Examinando o impacto de processos de diferentes países para avaliar tratamentos de doenças raras: uma análise de caso	Whittal et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> - A análise dos relatórios públicos de ATS ilustram os processos de avaliação dos tratamentos para doenças raras e refletem que as avaliações suplementares possuem vários mecanismos/critérios diferentes do que os processos normais, o que pode permitir que as especificidades do processo de avaliação dos tratamentos para doenças raras sejam consideradas no processo de tomada de decisão. 	Não aborda

			<ul style="list-style-type: none"> - Requisitos diferentes quanto às evidências, maior flexibilidade quanto a qualidade das evidências, e aceitação de maior grau de incerteza. 	
Regulamentação e reembolso	Uma revisão sistemática das razões morais para o reembolso de medicamentos órfãos	Zimmermann et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> - A discussão sobre o reembolso dos produtos medicinais órfãos deve ser um debate científico, focado em diferentes variáveis (população alvo, relação custo-benefício e nível de evidência) podem ser aplicados de forma significativa no processo de ATS. - As decisões assistidas por computador podem ser úteis para racionalizar e simplificar o trabalho das agências de ATS. 	Não aborda

Conclusão

Esta revisão integrativa possibilitou apresentar algumas inferências sobre a incorporação de medicamentos para doenças raras no Brasil e a implicação para o acesso a medicamentos para os pacientes com doenças raras.

Os artigos estudados nesta revisão, decorrentes da proposta de busca na BVS, trouxeram uma visão expandida sobre a temática, levando em consideração o processo de ATS propriamente dito, bem como os seus desafios, além das diferentes frentes que impactam este processo. Isso torna ainda mais clara a importância da abordagem holística e multidisciplinar na avaliação dos tomadores de decisão e para os impactos para o sistema de saúde.

Nota-se que a temática relacionada às doenças raras é muito ampla e apresenta vários desafios, tanto no Brasil quanto no cenário internacional. Diante do apresentado pelos artigos estudados, é importante frisar como a sistematização das ferramentas de ATS, metodologias mais robustas, melhor nível das evidências clínicas e dos estudos de custo da doença, bem como a reavaliação das regulamentações e políticas de reembolso podem favorecer para uma maior transparência, equidade e legitimidade nas avaliações de tecnologias em saúde para as doenças raras.

Uma limitação do estudo foi o baixo número de artigos incluídos que tratavam especificamente do SUS. Sugere-se uma futura pesquisa mais específica sobre os processos relacionados às doenças raras avaliados pela CONITEC, abrangendo desde o processo de ATS, à pactuação das tecnologias incorporadas, até o acesso aos pacientes na ponta. Supõe-se que um estudo mais profundo com estas informações poderia concluir importantes achados que possivelmente contribuiriam para a saúde pública do país.

Referências

Annemans L, Makady A. TRUST4RD: tool for reducing uncertainties in the evidence generation for specialised treatments for rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* maio de 2020;15(1):127–127.

Armeni P, Cavazza M, Xoxi E, Taruscio D, Kodra Y. Reflections on the Importance of Cost of Illness Analysis in Rare Diseases: A Proposal. *Int j environ res public health* (Online) [Internet]. fevereiro de 2021;18(3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7908548>

Biglia et al. Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes? DOI: 10.1590/1413-812320212611.26722020.

BOYCOTT, Kym M.; ARDIGÓ, Diego. Addressing challenges in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases. *Nat Rev Drug Discov*, v. 17, n. 3, p. 151-2, mar. 2018. DOI: 10.1038/nrd.2017.246.

Brasil. Lei 8080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1990; nov 22.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretária-Executiva. Avaliação de Tecnologias em Saúde - Ferramentas para a Gestão do SUS. 1.^a edição. Brasília – DF. 2009. [acessado em 27 mar 2023]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria no 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras, aprova as diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no âmbito do

sistema único de saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio [Internet]. Diário Oficial da União; 2014 [acessado em 27 mar 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão da Educação na Saúde. Caderneta do Raro. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 164 p.: il.

Drummond M, Towse A. Orphan drugs policies: a suitable case for treatment. *Eur J Health Econ.* janeiro de 2014;15(4):335–40.

Facey K, Granados A, Guyatt G, Kent A, Shah N, van der Wilt GJ, et al. Generating health technology assessment evidence for rare diseases. *Int J Technol Assess Health Care.* novembro de 2014;30(4):416–22.

Fontrier AM. Market access for medicines treating rare diseases: Association between specialised processes for orphan medicines and funding recommendations. *Soc Sci Med.* junho de 2022; 306:115119–115119.

Grimm SE, Pouwels X, Ramaekers BLT, Wijnen B, Knies S, Grutters J, et al. Building a trusted framework for uncertainty assessment in rare diseases: suggestions for improvement (Response to “TRUST4RD: tool for reducing uncertainties in the evidence generation for specialised treatments for rare diseases”). *Orphanet J Rare Dis.* fevereiro de 2021;16(1):62–62.

Galendi et al. Expectations for the Development of Health Technology Assessment in Brazil. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 11912. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211912>.

Hillegonda Maria Dutilh Novaes; Patrícia Coelho de Soárez. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 32 Sup 2:e00022315, 2016.

Riera R, Bagattini ÂM, Pachito D. Eficácia, segurança e aspectos regulatórios dos medicamentos órfãos para doenças raras: o caso Zolgensma®. *Cad Ibero Am Direito Sanit (Impr)*. setembro de 2019;8(3):48–59.

Walton, M.J., O'Connor, J., Carroll, C. et al. A Review of Issues Affecting the Efficiency of Decision Making in the NICE Single Technology Appraisal Process. *PharmacoEconomics Open* 3, 403–410 (2019).

Whittal A, Meregaglia M, Nicod E. The Use of Patient-Reported Outcome Measures in Rare Diseases and Implications for Health Technology Assessment. *Patient*. janeiro de 2021;14(5):485–503.

Whittal A, Nicod E, Drummond M, Facey K. Examining the impact of different country processes for appraising rare disease treatments: a case study analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. maio de 2021;37(1): e65–e65.

Pereira et al. Critérios para decisões sobre incorporação de tecnologias em saúde no Brasil e no mundo. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde* ISSN: 1982-4785. Vol. 6 (Supl. 4). Outubro, 2015 p.3066-93.

Vicente G, Cunico C, Leite SN. Transforming uncertainties into legitimate regulation? NICE and CONITEC agencies' decisions on rare diseases. *Cien Saude Colet*. 2021 Nov;26(11):5533-5546. Portuguese, English. doi: 10.1590/1413-812320212611.34542020. Epub 2021 Mar 2. PMID: 34852088.

Vieira FS. Integralidade da assistência terapêutica e farmacêutica: um debate necessário. *Rev Saude Publica*. 2017; 51:126.

Yuba et al. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. *Health Research Policy and Systems* (2018) 16:40.

Zimmermann BM, Eichinger J, Baumgartner MR. A systematic review of moral reasons on orphan drug reimbursement. *Orphanet J Rare Dis.* julho de 2021;16(1):292–292.