

## Transformando incertezas em regulamentação legitimadora? As decisões das agências NICE e CONITEC para doenças raras

Transforming uncertainties into legitimate regulation?  
NICE and CONITEC agencies' decisions on rare diseases

Geison Vicente (<https://orcid.org/0000-0002-2758-4320>)<sup>1</sup>  
Cássia Cunico (<https://orcid.org/0000-0002-2831-2159>)<sup>1</sup>  
Silvana Nair Leite (<https://orcid.org/0000-0002-5258-9684>)<sup>1</sup>

**Abstract** *As a scientific and technological practice, the evaluation of health technologies (HTA) is, at the same time, a challenge to determine the value of the technologies to be incorporated. This study aimed to explore and compare the results and technical elements of the evaluations issued for rare diseases between the English (NICE) and the Brazilian agency (CONITEC). The first part of the study involved the systematic search for evaluations from 2013 to 2019. In the second stage, the reports were analyzed based on: (i) descriptive narrative review; and (ii) calculation of the absolute and relative frequency according to each domain and component (element) applied in the European HTA network model. Twenty-four medicines were distinctly assessed during the study period. Through 126 questions (elements) distributed among nine domains, the analysis revealed that 67 (53.2%) and 44 (35.0%) were described in the reports, 42 (33.3%) and 59 (47.0%) were only considered partially, and 17 (13.5%) and 23 (18.0%) were not considered in the NICE and CONITEC reports, respectively. We identified a relatively low agreement between the Brazilian agency with the English agency in the reports issued for rare diseases. It remains to be seen whether the agencies are able to capture the various values of these medicines, as well as manage uncertainties in the evaluations.*

**Key words** *Health technology assessment, Rare diseases, Government regulation, Uncertainty*

**Resumo** *A avaliação de tecnologias em saúde (ATS), enquanto prática científica e tecnológica é, ao mesmo tempo, um desafio, a fim de determinar o valor das tecnologias a serem incorporadas. Este estudo teve como objetivo explorar e comparar os resultados e elementos técnicos das avaliações emitidas para doenças raras, entre a agência inglesa (NICE) e a brasileira (CONITEC). A primeira etapa do estudo envolveu a busca sistemática das avaliações no período de 2013 a 2019. Na segunda etapa, os relatórios foram analisados com base em: (i) revisão narrativa descritiva e (ii) cálculo da frequência absoluta e relativa de acordo com cada domínio e componente (elemento) aplicado do modelo da rede Europeia de ATS. O total de 24 medicamentos foram distintamente avaliados no período do estudo. Por meio de 126 questões (elementos) distribuídas entre nove domínios, a análise revelou que 67 (53,2%) e 44 (35,0%) estavam descritas nos relatórios, 42 (33,3%) e 59 (47,0%) foram consideradas apenas parcialmente e 17 (13,5%) e 23 (18,0%) não foram consideradas nos relatórios da NICE e da CONITEC, respectivamente. Foi constatado uma concordância relativamente baixa da agência brasileira em relação à inglesa nos relatórios emitidos para doenças raras. Permanece indeterminado se as agências são capazes de capturar os diversos valores desses medicamentos, bem como gerenciar as incertezas nas avaliações.*

**Palavras-chave** *Avaliação de tecnologias em saúde, Doenças raras, Regulamentação governamental, Incerteza*

<sup>1</sup> Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. R. Delfino Conti S/N Trindade, 88040-370 Florianópolis SC Brasil. geison2890@gmail.com

## Introdução

Em sistemas de saúde universais, como no Brasil e na Inglaterra, a institucionalização da avaliação de tecnologia em saúde (ATS) pode ser considerada um marco histórico<sup>1</sup>. Conceitualmente, a ATS é um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia de saúde em diferentes pontos de seu ciclo de vida, buscando assim, orientar a tomada de decisão a fim de promover um sistema de saúde equitativo, eficiente e de alta qualidade<sup>2</sup>.

Na Inglaterra, o desenvolvimento da ATS remonta à década de 1990, com a criação de um nível de avaliação baseada em evidências - analisada em termos de custo por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ)<sup>3</sup>. Tal mudança proporcionou uma evidente reforma no sistema de saúde inglês, com ênfase na transparência e no envolvimento do público nas decisões introduzidas e programadas por meio da criação do *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) (agência de ATS reconhecida mundialmente)<sup>4,5</sup>. Atualmente, o órgão possui um papel muito significativo na avaliação de medicamentos com base na relação custo-benefício para uso no *National Health Service* (NHS), particularmente onde existe o impacto significativo na alocação de recursos<sup>5</sup>.

No Brasil, em 2011, frente à necessidade de uma eficiente alocação de recursos com critérios explícitos de incorporação de tecnologias, foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Esse órgão atua como assessor do Ministério da Saúde (MS) conferindo recomendações aos gestores públicos para decisões quanto à incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, assim como a elaboração e revisão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)<sup>6</sup>. Apesar de demonstrar muita similaridade com outras agências regulatórias, a CONITEC ainda apresenta algumas distinções. Entre elas está a autoridade na tomada de decisão, o escopo das evidências utilizadas e a ausência da produção de uma etapa prévia de seleção e/ou priorização de temas a serem analisados<sup>1</sup>.

Devido à natureza multidimensional dos processos de avaliação e o alto envolvimento de partes interessadas (a citar prestadores de cuidados de saúde, órgãos de financiamento, indústria, pacientes e formuladores de políticas de saúde) a avaliação de incorporação de novos tratamentos tem se tornado um processo de alta complexidade técnica, política e social. Muitas agências, como o NICE, têm enfrentado problemas em termos de

manutenção de sua legitimidade<sup>7,8</sup>. Em algumas ocasiões, a tomada de decisão tem considerado as pressões de grupos específicos de forma explícita ou implícita, tais como a do público, das organizações de pacientes e da própria indústria farmacêutica, os quais obtêm suas reivindicações acatadas por meio de viés regulatório<sup>3,4,7-8</sup>.

Pesquisadores britânicos, em análise envolvendo o NICE, demonstraram que a tomada de decisão na avaliação de medicamentos de alto preço acontece na forma de negociação e navegação entre o uso de métodos pragmáticos e o gerenciamento de camadas de incertezas envolvidas na avaliação. Os autores identificaram, nas avaliações realizadas pelo NICE, incertezas epistemológicas, incertezas relacionadas aos processos/procedimentos técnicos e aquelas relacionadas aos contextos e relações interpessoais<sup>9-10</sup>.

A complexidade envolvida nos processos de avaliação de novas tecnologias para sua incorporação em sistemas de saúde ganha contornos específicos em determinados cenários, como no caso da avaliação de medicamentos para doenças raras, devido à escassez de estudos com metodologia rigorosa e diferentes valores que embasam as partes interessadas<sup>11,12</sup>. As imensas incertezas que cercam a avaliação de tratamentos para doenças raras estão relacionadas com o crescimento dos acordos de compartilhamento de risco ou de entrada gerenciada nos sistemas de saúde em diversos países<sup>13</sup>. Tais acordos procuram gerenciar o fato de que os novos tratamentos propostos não apresentam o nível desejável de evidências científicas sobre sua eficácia e produzem grande impacto econômico para sistemas ou planos de saúde<sup>13-14</sup>.

Para a definição do termo doenças raras, a maioria dos países utiliza dados relacionados aos limites de prevalência, havendo poucos países que consideram indicadores relacionados à gravidade e/ou ausência de tratamento<sup>15</sup>. A legislação da União Europeia define como doença rara aquela com prevalência de não mais que 50 casos para cada cem mil habitantes, podendo ser considerada a prevalência superior para condições fatais, gravemente crônicas e debilitantes<sup>16</sup>. Na Inglaterra, também foi proposto o termo doenças ultrarraras, como aquelas doenças com risco de vida ou condições debilitantes que afetam  $\leq 1:50.000$  pessoas<sup>17</sup>. O Brasil corrobora com o conceito empregado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que considera como doença rara a prevalência de 65 indivíduos para cada cem mil habitantes<sup>18</sup>.

O presente estudo objetivou explorar e comparar os resultados dos processos de ATS que resultaram na decisão de incorporação por

compartilhamento de risco ou de entrada gerenciada de medicamentos pelas agências NICE e CONITEC, identificando em que medida estas consideraram os critérios técnicos consensuados internacionalmente no processo de avaliação de medicamentos para doenças raras.

## Metodologia

### Desenho do estudo e definição da amostra

Trata-se de um estudo exploratório baseado na análise documental qualitativa e quantitativa dos relatórios de recomendações de medicamentos para doenças raras, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019, publicados pela CONITEC. Com base nos medicamentos avaliados pela CONITEC, individualmente, esses foram pesquisados na plataforma de dados do NICE e comparados quando disponível à respectiva avaliação entre os países. Os dados avaliados são de domínio público e foram coletados por meio de fontes secundárias disponíveis no website da CONITEC (<http://conitec.gov.br/>) e do NICE (<https://www.nice.org.uk/>). Os países de análise comparativa foram escolhidos devido ao tempo de consolidação e estruturação de suas agências de ATS, associado a um contexto de sistema de saúde universal. A análise quantitativa das recomendações positivas ou negativas foi realizada após a seleção dos relatórios que se enquadraram na definição de doença rara, conforme estabelecido na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras pelo Brasil<sup>16</sup> nos anos entre 2013 a 2019. A avaliação de medicamentos que foi interrompida ou ainda estava em desenvolvimento na coleta de dados (junho a dezembro de 2019) não foi considerada para a análise.

Com base na avaliação prévia conduzida na primeira etapa do estudo (Quadro 1), verificou-se que, no Brasil, os medicamentos eculizumabe, nusinersena e a alfaelossulfase foram os únicos para doenças raras incorporados com base em incorporação condicionada. Os mesmos medicamentos também são alvo de acordos de entrada gerenciada no sistema de saúde Inglês. Nesse sentido, foi escolhido esse recorte para aplicação do modelo de análise da União Europeia e comparação com os respectivos relatórios emitidos pelo NICE.

### Modelo de análise

Utilizou-se o modelo da rede Europeia de ATS (HTA Core Model<sup>®</sup> versão 3.0)<sup>19-20</sup> para aná-

lise de conteúdo dos relatórios emitidos pela CONITEC e pelo NICE. As análises dos relatórios selecionados a partir dos critérios de exclusão e inclusão (Figura 1), foram conduzidas por dois avaliadores individualmente. O modelo aplicado diz respeito a um formato estruturado da produção de ATS, o qual relaciona os principais atributos que devem estar presentes em uma avaliação de medicamentos. O modelo é formado por nove domínios e cada domínio é dividido em componentes, sendo que cada componente consiste em várias questões (elementos) que devem ser abordadas ao longo do processo de ATS. Essa análise de domínios, componentes e elementos foi conduzida e comparada pelos pesquisadores reportando os resultados como: domínio (componente) presente e descrito nos relatórios (quando foi possível a questão elemento ser respondida integralmente), ausente e não descrito nos relatórios (quando não foi possível responder a pergunta elemento e os relatórios não abordaram sobre a questão) ou parcialmente descrito nos relatórios (quando apesar da questão ser considerada nos relatórios, não foi possível a obtenção ou a projeção de dados e cálculos). Esses domínios e componentes foram então comparados entre as agências.

### Análise dos dados

As informações da primeira etapa do trabalho foram analisadas a partir dos relatórios disponíveis nos *websites* das agências e apresentadas em tabelas descritivas. Na segunda etapa, foi escolhido o recorte de análise, para aplicação do modelo da União Europeia. Os resultados qualitativos e quantitativos dessa etapa foram analisados por meio de tabelas descritivas do Microsoft Excel<sup>®</sup> para os cálculos. Para o propósito da comparação, os relatórios foram analisados em duas partes na segunda etapa do estudo: (1) dados da revisão narrativa descritiva; (2) cálculo da frequência absoluta e relativa de acordo com cada domínio e componente seguindo a seguinte equação:  $\% = \frac{\text{número de elementos descritos ou não descritos ou parcialmente descritos nos relatórios} * 100}{\text{número total de elementos do domínio (n total do modelo=126)}}$ .

## Resultados

### Perfil geral de recomendações das agências

No total, vinte e três relatórios de recomendações para doenças raras foram emitidos pela

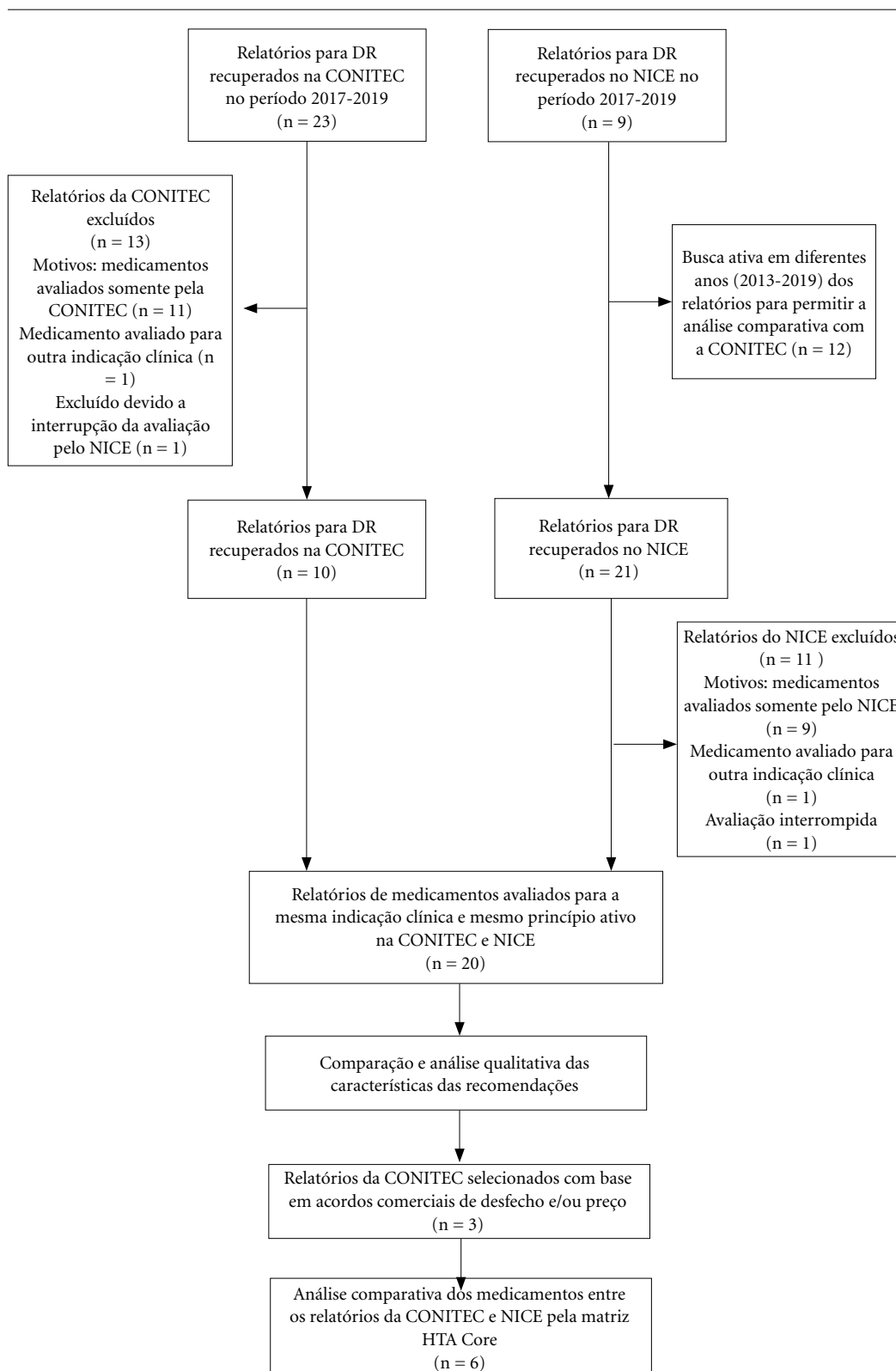
**Quadro 1.** Medicamentos avaliados para doenças raras pelo NICE e CONITEC e as respectivas recomendações.

Medicamento	Indicação	NICE	CONITEC
Alfaelossulfase	Mucopolissacaridose tipo IV - síndrome de Morquio A)	Recomendado para o tratamento com base em um acordo de compartilhamento de risco	Recomendar a incorporação da alfaelossulfase mediante condicionantes*
Brentuximabe	Tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células tronco	Recomendado como uma opção para o tratamento de CD30 positivo. Linfoma de Hodgkin em adultos com doença recidivante ou refratária, em determinadas condições clínicas e com base em acordo comercial	Incorporar o brentuximabe para o tratamento de pacientes adultos com Linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, mediante negociação de preço e PCDT
Canaquizumabe	Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica	Não recomenda, pois acredita que não existam dados suficientes para propor uma avaliação robusta do medicamento a ser considerado na prática clínica da Inglaterra	Não incorporar o canaquizumabe para o tratamento de artrite idiopática juvenil sistêmica
Eculizumabe	Tratamento de pacientes com Síndrome Hemolítica Urêmica (SHUA)	Recomendado apenas se todos critérios condicionantes forem cumpridos*	Não incorporar o eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica
Eletrobompague olamina	Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica	Recomendado em condição refratária a tratamentos padrão e terapias de resgate ou possui doença grave e um alto risco de sangramento que precisa de cursos frequentes de terapias de resgate por meio de um esquema de acesso gerenciado do paciente	Recomendar a incorporação do eletrobompague olamina para tratamento da PTI refratária mediante PCDT
Evolucumabe	Hiperlipidemia familiar homozigótica (HFHo)	Recomendado em determinadas condições clínicas e bom base em esquema de acesso gerenciado do paciente	Recomendar a não incorporação do evolucumabe para tratamento de HFHo
Nintedanibe	Fibrose pulmonar idiopática (FPI)	Recomendado sob determinadas características clínicas e com base em no desconto fornecido pelo fabricante, esquema de acesso do paciente	Não incorporar o nintedanibe para o tratamento FPI
Nusineserna	Atrofia muscular espinhal (AME) 5q	Recomendado como uma opção de tratamento para AME 1,2,3 por meio de um acordo de compartilhamento de risco	Incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I por meio de um acordo de compartilhamento de risco
Pirfenidona	Fibrose pulmonar idiopática (FPI)	Recomendado sob determinadas características clínicas e com base em no desconto fornecido pelo fabricante, esquema de acesso do paciente	Não incorporação da pirfenidona para o tratamento da FPI
Romiplostin	Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) crônica em adultos refratários e em alto risco de sangramento.	Recomendado sob determinadas características clínicas e com base no desconto fornecido pelo fabricante, esquema de acesso do paciente	Não incorporação do romiplostin para tratamento de PTI

Nota: \*Condicionantes: 1) coordenação do uso por meio de um centro especializado; 2) sistemas de monitoramento para registrar o número de pessoas com diagnóstico da doença e o número de indivíduos em uso do medicamento, a dose e duração do tratamento; 3) protocolo nacional para iniciar e interromper por razões clínicas; 4) um programa de pesquisa com métodos robustos para avaliar (coletar dados), quando interromper o tratamento ou necessidade de ajuste da dose.

Legenda: PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da plataforma digital da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e National Institute for Health and Care Excellence (NICE).



**Figura 1.** Fluxograma das etapas envolvidas no recorte do estudo.

Fonte: Elaborado pelos autores.

CONITEC de 2017 a 2019, treze medicamentos foram recomendados à incorporação e dez foram recomendados a não incorporação. Nesse período, o total de nove recomendações foram emitidas pelo NICE por meio do programa de avaliação de tecnologias altamente especializadas. As buscas sistemáticas realizadas no website do NICE em distintos anos também resultou na comparação de doze medicamentos os quais foram respectivamente avaliados pela CONITEC (Quadro 1). Observou-se, no entanto, que as agências receberam distintas demandas para incorporação de medicamentos no período selecionado. O total de dez medicamentos foram avaliados unicamente pelo NICE entre o período de 2013 a 2019 (Quadro 2) e doze medicamentos avaliados unicamente pela agência CONITEC entre 2017 a 2019 (Quadro 3). A esse grupo de medicamentos não foi possível uma comparação entre as agências, pelo fato de não serem demandas para avaliação do mesmo princípio ativo e/ou para mesma indicação clínica.

Após essa etapa de buscas, coletou-se entre as agências o total possível de comparações, que se tratava da mesma indicação clínica do demandante e mesmo princípio ativo (Quadro 1) resultando em dez comparações de medicamentos. Nesse subgrupo supramencionado, nove medicamentos obtiveram recomendações favoráveis baseados em critérios previamente definidos um (canaquizumabe) obteve recomendação desfavorável pelo NICE. Na CONITEC, o total de quatro medicamentos foram recomendados à incorporação com critérios pré-definidos e seis recomendados a não incorporação (Quadro 1).

#### **Análise comparativa das agências no modelo HTA Core Model®**

O resultado da aplicação do modelo da rede Europeia (Core Model®) revelou que 67 das 126 questões (elementos) (53,2%) distribuídas entre os componentes I a IX foram consideradas relevantes (descritas) nos relatórios do NICE para os medicamentos eculizumabe, nusinersena e alfaelossulfase. Já nos relatórios da CONITEC, o total de 44 de 126 questões (elementos) (35,0%) foram consideradas relevantes e descritas nos relatórios dos medicamentos avaliados pela agência brasileira para os mesmos medicamentos. Na análise do maior número de elementos descritos pelas agências, verificou-se que no NICE esses foram dos domínios: I) Problema de saúde e atual uso da tecnologia, com 83,3%; II) Descrição e características técnicas da tecnologia, com 53,3% e IX) Aspectos legais, 83,3% de elementos

descritos. Na CONITEC, entre os elementos que foram melhor descritos estão os dos domínios: I) Problema de saúde e atual uso da tecnologia, 83,3%; V) Custo e avaliação econômica, 50% e VIII) Aspectos sociais, 50,0%.

Na análise do grupo de elementos que não foram descritos nos relatórios, o total de 17 das 126 questões (elementos) (13,5%) não foram descritas nos relatórios do NICE. Nos relatórios da CONITEC, 23 das 126 questões (elementos) (18,0%) também não foram descritas nos relatórios. Os domínios que menos foram descritos nos relatórios do NICE, foram os seguintes: II) Descrição e características técnicas da tecnologia, 33,3% e III) Segurança, 33,3%. Na CONITEC foram os domínios: VII) Aspectos organizacionais, 50,0% e IX) Aspectos legais 50,0%.

Em relação à categorização dos elementos parcialmente descritos nos relatórios, o total de 42 de 126 questões (33,3%) foram categorizadas a esse grupo nos relatórios do NICE, sendo os domínios: V) Custo de avaliação econômica, com 66,7%; VI) Análise ética, 55,6%; VII) Aspectos organizacionais, 50,0% e VIII) Aspectos sociais, 50,0% os prevalentes. Na CONITEC, o total de 59 de 126 questões (47,0%) foram pertencentes a esse grupo, sendo os domínios: III) Segurança, 66,7% e IV) Efetividade Clínica, 83,3% e VI - Análise ética (66,7%) os prevalentes.

Quando se compara as três categorias descritivas entre as agências ao modelo preconizado aplicado, verificou-se que o NICE apresentou uma maior porcentagem de elementos descritos nos seus relatórios (53,2%) e a CONITEC apresentou maior número de elementos não descritos (18,0%) ou parcialmente descritos (47,0%).

Considerando os medicamentos e ambas as agências, o único domínio que convergiu no grupo dos elementos “descritos” foi o I) problemas de saúde e uso atual de tecnologia. Entre os domínios de análise com maior ocorrência de elementos “não descrito” ou “descrito parcialmente” destacam-se aqueles relacionados à organização dos serviços de saúde e dos profissionais envolvidos com o tratamento (entre eles o domínio VII) materiais, instalações, pessoal habilitado, equipamentos; treinamento e informações necessárias; modelo de dispensação da tecnologia; análise do processo, recurso e manejo, aqueles relacionados às evidências de segurança e efetividade, ou de benefícios do tratamento como o domínio III e IV) benefício em saúde e qualidade de vida (QUALY); efetividade e segurança; identificação e medida de preço, valor e comparação de custo e desfechos da tecnologia com base no julgamento de preço baseado em valor e definição de prioridade entre

**Quadro 2.** Medicamentos para doenças raras avaliados apenas pela CONITEC e não pelo NICE.

Medicamento	Indicação	Recomendação (CONITEC)
Alfa, beta, agalsidase	Doença de Fabry	Não incorporar a alfa-agalsidase e beta-agalsidase como terapia de reposição enzimática na doença de Fabry, no âmbito do SUS
Alfaftrenonacogue – (Fator XI)	Tratamento de pacientes com Hemofilia B	Recomendar a não incorporação ao SUS do alfaftrenonacogue (fator XI de coagulação recombinante Fc) para tratamento de pacientes com hemofilia B
Alfaefmorotocogue (Fator VIII)	Indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores	Não incorporar o alfaefmorotocogue (fator VIII de coagulação recombinante Fc) para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores, no âmbito do SUS
Alfataliglicerase	Tratamento da doença de Gaucher	Recomenda a incorporação da alfataliglicerase para o uso pediátrico na Doença de Gaucher
Allfa-alglicosidase	Doença de Pompe	Recomendar a incorporação no SUS da alfa-alglicosidase para o tratamento da forma precoce da doença de Pompe, conforme PCDT
Eculizumabe	Hemoglobinúria Paroxística Noturna	Incorporar o eculizumabe para tratamento de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), no âmbito do SUS, mediante condicionantes*
Emicizumabe	Tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância	Incorporar o emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS
Galsulfase	Mucopolissacaridose tipo VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)	Incorporar a galsulfase para a terapia de reposição enzimática de longo prazo, em pacientes com diagnóstico confirmado de mucopolissacaridose tipo VI (deficiência de N-acetilgalactosamina 4-sulfa), no âmbito do SUS, mediante condicionantes*
Idursulfase	Mucopolissacaridose tipo II	Incorporar a idursulfase alfa como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II no âmbito do SUS conforme PCDT
Laronidase	Reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I	Recomendar a incorporação da laronidase para reposição enzimática em pacientes com mucopolissacaridose tipo I conforme PCDT
Miglustate	Manifestações neurológicas da doença de Niemann-pick tipo C (NPC)	Não recomendar a incorporação de miglustate para manifestações neurológicas da doença de niemann-pick tipo C (NPC)
Tafamidis meglumina	Tratamento da amiloidose associada à transtirretina em pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático	Incorporar o tafamidis meglumina para pacientes adultos com polineuropatia sintomática em estágio inicial e não submetidos a transplante hepático, mediante negociação de preço e PCDT no do SUS

Legenda: PCDT: Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas; SUS; Sistema Único de Saúde. Nota: \*Condicionantes: 1) coordenação do uso por meio de um centro especializado; 2) sistemas de monitoramento para registrar o número de pessoas com diagnóstico da doença e o número de indivíduos em uso do medicamento, a dose e duração do tratamento; 3) protocolo nacional para iniciar e interromper por razões clínicas; 4) um programa de pesquisa com métodos robustos para avaliar (coletar dados), quando interromper o tratamento ou necessidade de ajuste da dose.

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da Plataforma digital da agência CONITEC.

**Quadro 3.** Medicamentos para doenças raras avaliados apenas pelo NICE e não pela CONITEC.

Medicamento	Indicação	Recomendação (NICE)
Asfotase alfa	Hipofosfatase perinatal/infantil e juvenil	Recomendado como uma opção para o tratamento de pediátrico apenas na hipofosfatase: para pessoas que atendem aos critérios de tratamento dentro do acesso gerenciado e pelo período de duração deste acordo, bem como em conformidade com as outras condições especificadas, e quando a empresa fornece à asfotase alfa a termos comerciais confidenciais de acordo com o sistema de saúde
Brentuximabe	Linfoma cutâneo de células T CD 30+	Recomendado como uma opção para o tratamento de linfoma cutâneo de células T CD30 positivo após pelo menos uma terapia sistêmica em adultos, e somente se: têm micose fungóide estágio IIB ou superior, linfoma de grande células anaplásica cutânea primária ou síndrome de Sézary e a empresa fornece brentuximabe vedotin conforme acordo comercial
Burosumabe	Tratamento da hipofosfatemia ligada ao X (XLH)	Recomendado para tratar Hipofosfatemia ligada ao X (XLH) com evidência radiográfica de doença óssea em crianças com um ano de idade ou mais e em jovens com ossos em crescimento. Recomendado apenas se a empresa fornecer burosumabe com base em acordo comercial
Cerliponase alfa	Ceróide neuronal lipofuscinose tipo 2 (CLN2) ou doença de Batten	Recomendado como uma opção para o tratamento de ceróide neuronal lipofuscinose tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil peptidase 1 (TPP1), somente se as condições do contrato de acesso gerenciado forem estabelecidas
Eliglustate	Doença de Gaucher tipo 1	Recomendado para o tratamento Doença de Gaucher do tipo 1, ou seja, para tratamento a longo prazo em adultos que são citocromo P450D6 metabolizadores fracos, intermediários ou extensos. Eliglustat é apenas recomendado quando a empresa fornecer o desconto acordado no esquema de acesso do paciente
Inotersen	Amiloidose transtirretina hereditária em adultos com polineuropatia estágio 1 e 2	Recomendado como uma opção para tratamento da polineuropatia em pessoas com amiloidose mediada por transtirretina hereditária. Recomenda-se apenas se a empresa fornecer patisiran por meio de acordo comercial
Migalaste	Doença de Fabry	Recomendado como uma opção para tratamento da doença de Fabry em pessoas com mais de 16 anos de idade com uma mutação com base no desconto acordado via esquema de acesso do paciente e somente se a terapia de reposição enzimática (ERT) ser oferecida. Com o desconto fornecido no sistema de acesso ao paciente, o migalastate tem um custo total mais baixo que o da ERT e, potencialmente, oferece maiores benefícios à saúde do que ERT
Patisaran	Amiloidose transtirretina hereditária em adultos com polineuropatia estágio 1 e 2	Recomendado como uma opção para tratamento da polineuropatia em pessoas com amiloidose mediada por transtirretina hereditária. Recomenda-se apenas se a empresa fornecer patisiran por meio de acordo comercial
Strimvelis	Deficiência de adenosina desaminase - imunodeficiência combinada grave (ADA-SCID)	Recomendado como uma opção de tratamento quando nenhum doador de células compatível com antígeno leucocitário humano está disponível
Voretigene neparvovec	Amaurose congênita de Leber	Recomendado como uma opção para o tratamento de distrofias retinianas hereditárias mediadas por RPE65 em pessoas com perda de visão causada por distrofia retiniana herdada de confirmação bialélica, confirmada as mutações no RPE65 e que possuem células retinianas viáveis suficientes. É recomendado apenas se a empresa fornecer voretigene neparvovec de acordo com um acordo comercial

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados da Plataforma digital da agência NICE.



diferentes tecnologias de saúde; redução do risco de danos; danos diretos e indiretos para pacientes e aqueles relacionados à análise ética como o domínio VI - prevalência social e moral, normas e valor relevante da tecnologia, questão ética da tecnologia e consequência da implementação e não implementação, identificação de problemas éticos e morais inerente a avaliação da tecnologia).

## Discussão

A análise comparativa conduzida neste estudo permitiu identificar que distintos medicamentos estão sendo avaliados pelas duas agências de ATS. Como constatado pelo Quadro 2 e 3, o total de 24 medicamentos distintos foram demandados no período estudado nas agências. Esse fato pode ser dependente dos aspectos regulatórios de autorização de entrada no mercado desses medicamentos em cada país. O Regulamento nº 141/2000 do Conselho do Parlamento Europeu instaurou nos países da União Europeia incentivos que ajudaram a aprovação no mercado de novas terapias para doenças raras<sup>21</sup>. O fato também ocorreu no Brasil, porém em 2017, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada 204 e 205 que propiciou celeridade ao processo de autorização desses medicamentos<sup>22-23</sup>. No entanto, a autorização de entrada no mercado pode não refletir em um maior acesso a esses medicamentos nos sistemas de saúde. O fato ocorre pela dificuldade de definir os atributos e componentes de valor a esses medicamentos por meio de uma avaliação tecnológica clássica ou padrão<sup>24</sup>. Nesse sentido, considerando que a maioria desses medicamentos não são comprovadamente custo-efetivos, as agências de ATS Europeias iniciaram o compartilhamento de informações em rede e a criação de novos programas nos países, visando fornecer uma padronização para a variada extensão e escopo de elementos que podem ser considerados em uma ATS para doenças raras<sup>25</sup>.

Conforme evidenciado pela análise dos relatórios dos medicamentos eculizumabe, nusinersena e alfaelossulfase, avaliados por meio da matriz da rede da União Europeia, os componentes descritos em sua totalidade pelo NICE configuraram a metade (53,2%) dos elementos preconizados pelo modelo da rede. Já pela agência brasileira, 35,0 % dos elementos foram totalmente considerados. Consoante com os resultados de Körge et al.<sup>26</sup>, a exemplo de caso, os pesquisadores encontraram uma concordância de 50% entre o modelo da União Europeia (Core Model<sup>®</sup>

2.4) e os relatórios produzidos pelo Conselho de Genética do governo de Luxemburgo. Tais resultados demonstraram maior semelhança com as avaliações do NICE e maior discrepância com a agência CONITEC. Nesse sentido, é possível refletir a importância do compartilhamento de informações e padronizações em um modelo estruturado em rede. Entre as principais vantagens de usar um modelo está a possibilidade de colaboração de agências menores e menos experientes com outras agências mais experientes sobre as consequências de curto e longo prazo da aplicação de uma tecnologia de saúde específica, bem como o escopo de evidências utilizadas para as tomadas de decisão final.

Um estudo investigando os elementos mais frequentemente utilizados e emitidos em uma avaliação de ATS, por distintas agências da Europa e das Américas, identificou os domínios de efetividade, custo-efetividade, segurança e qualidade de vida, como os principais domínios considerados pelos representantes das agências nos respectivos países<sup>27</sup>. Os aspectos melhor descritos e considerados na avaliação dos medicamentos para doenças raras encontrados nos relatórios do NICE (Tabelas 1 e 2), corrobora com a utilização em todas as recomendações de acordos de compartilhamento de risco ou esquemas de acesso ao paciente (descontos sigilosos de preço com a indústria farmacêutica), bem como com a criação de um programa de avaliação de tecnologias altamente especializadas no NICE<sup>14,28</sup>. A esse distinto cenário, seletos medicamentos são indicados pelo governo (até três ao ano), que podem ter uma gama de elementos e critérios formais considerados como prioritários na tomada de decisão da agência, refletindo na disponibilidade de tratamentos alternativos a esse grupo populacional. No entanto, a decisão ainda depende do julgamento do Comitê e o quanto de carga de evidência incerta o sistema de saúde está disposto a pagar<sup>29</sup>.

Vários elementos não foram descritos nos relatórios de ambas agências, ou apenas parcialmente descritos, em maior porcentagem e prevalência pela agência brasileira (Tabelas 1 e 2). É importante destacar que muitos desses elementos são relativos a evidências de segurança e efetividade, bem como os aspectos organizacionais, o que indica maior nível de incertezas para a tomada de decisão – que se pretende ser baseada em evidências. Muitas vezes, para lidar com domínios de incertezas, os tomadores de decisão utilizam-se de fenômenos de intuições ou heurísticas, o qual tem sido reportado na literatura como uma importante ferramenta nas tomadas







**Tabela 1.** Matriz de análise comparativa dos domínios, componentes (elementos) do modelo da rede europeia de ATS aplicado nos relatórios de medicamentos para doenças raras do NICE e CONITEC.

Domínios	Componentes (elementos)	Eculizumabe		Nusinersena		Alfaelossulfase	
							
Problema de saúde e atual uso da tecnologia (18 questões - elementos)	Problema de saúde e população alvo	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Epidemiologia	✓	✓	*	✓	*	*
	Status regulatório	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Alternativa a tecnologia	✓	✓	✓	✓	✓	X
Descrição e características técnicas da tecnologia (15 questões - elementos)	Revisão da tecnologia	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Quando foi desenvolvida e indicação proposta	✓	✓	*	*	✓	*
	Quem irá utilizar a tecnologia, como e a que nível do sistema de saúde	✓	✓	✓	✓	✓	*
	Materiais, instalações, pessoal habilitado, equipamentos	X	*	*	*	X	*
Segurança (11 questões - elementos)	Treinamento e informações necessárias	X	*	X	X	X	X
	Danos diretos e indiretos para pacientes	✓	*	X	*	✓	*
	Redução do risco de danos	✓	X	*	*	X	X
Efetividade Clínica (12 questões - elementos)	Benefício em saúde e qualidade de vida (QUALY)	✓	*	*	*	✓	*
	Efetividade e segurança	*	✓	*	*	✓	*
Custo e avaliação econômica (11 questões - elementos)	Identificação e medida de preço, valor e comparação de custo e desfechos da tecnologia com base no julgamento de preço baseado em valor e definição de prioridade entre diferentes tecnologias de saúde	*	*	*	*	*	*
	Utilização dos recursos, preço em unidade, custo indireto, desfechos e consequências e efetividade custo-incremental	✓	✓	*	✓	✓	✓
	Prevalência social e moral, normas e valor relevante da tecnologia	✓	✓	*	*	*	*
Análise ética (20 questões - elementos)	Questão ética da tecnologia e consequência da implementação e não implementação	✓	*	*	*	X	*
	Identificação de problemas éticos e morais inerente a avaliação da tecnologia	✓	*	*	✓	*	✓
	Modelo de dispensação da tecnologia	*	*	*	*	*	*
Aspectos organizacionais (15 questões - elementos)	Análise do processo, recurso e manejo	✓	X	✓	X	X	X
	Considerações, experiências prévias e após a implementação	✓	✓	X	✓	✓	✓
Aspectos sociais (7 questões - elementos)	Onde os pacientes irão utilizar a tecnologia (hospitais, sistema primário, clínicas, etc)	*	✓	*	✓	✓	✓
	Quais os principais objetivos que as pessoas almejam com a tecnologia	✓	*	✓	*	*	*
	Direitos básicos dos pacientes, como autonomia, consentimento informado, privacidade e confidencialidade	✓	✓	✓	✓	✓	*
Aspectos legais (17 questões - elementos)	Requerimentos legais, autorização, garantia e regulação de mercado	✓	X	X	X	✓	X

Legenda: \* descrito parcialmente no relatório; X não descrito no relatório; ✓ descrito no relatório.

Fonte: elaborado pelos autores a partir de HTA Core Model Version 3.0.

**Tabela 2.** Porcentagem dos domínios categorizados com base nos relatórios da CONITEC e NICE.

Domínios	Elementos (n)	Descrito (%)		Não descrito (%)		Parcialmente descrito (%)	
							
I	18	83,3%	83,3%	0,0%	8,3%	16,7%	8,3%
II	15	53,3%	40,0%	33,3%	13,3%	13,3%	46,7%
III	11	50,0%	0,0%	33,3%	33,3%	16,7%	66,7%
IV	12	50,0%	16,7%	0,0%	0,0%	50,0%	83,3%
V	11	33,3%	50,0%	0,0%	0,0%	66,7%	50,0%
VI	20	33,3%	33,3%	11,1%	0,0%	55,6%	66,7%
VII	15	33,3%	0,0%	16,7%	50,0%	50,0%	50,0%
VIII	7	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	50,0%	50,0%
IX	17	83,3%	33,3%	16,7%	50,0%	0,0%	16,7%
Total	126	67/126 (53,2%)	44/126 (35,0%)	18/126 (14,3%)	23/126 (18,0%)	41/126 (32,5%)	59/126 (47,0%)

Fonte: elaborado pelos autores.

de decisões. Um exemplo disso, é a ‘heurística de afeto’ que pode melhorar a eficiência do julgamento derivando avaliações de risco e benefício, quando se consideram percepções e, consequentemente, considerando apenas parte dos atributos e não da sua totalidade<sup>30</sup>.

Ademais, os mecanismos de compartilhamento de risco ou entrada gerenciada desses medicamentos nos sistemas de saúde (alguns envolvendo descontos sigilosos), podem ser a expressão do nível de incertezas descrito nos seus relatórios. Até outubro de 2018, o NICE tinha 184 acordos ativos com várias empresas e ao todo, 133 (72%) dessas negociações são simples descontos<sup>31</sup>. O nusinersena foi o primeiro medicamento recomendado por meio de um acordo de compartilhamento de risco no Brasil<sup>32</sup>. Outras tentativas e recomendações de forma similar foram praticadas previamente com os medicamentos avaliados nesse estudo (eculizumabe e alfaelossulfase), sendo que nestes casos as Portarias de incorporação descrevem a condição de que dados do uso em três anos sejam avaliados para reconsideração da incorporação (entrada gerenciada). No entanto, conforme os resultados obtidos da matriz aqui aplicada, os elementos relativos à organização de serviços e de profissionais para aplicação dos novos tratamentos, são pouco, ou nada descritos nos relatórios da agência. No caso brasileiro este resultado é especialmente preocupante, pois deficiências reconhecidas nos serviços de saúde especializados, de média e alta complexidade, indicam falta de condições essenciais para o acompanhamento efetivo destes tratamentos e a para a geração de informações de vida real confiáveis e isentas, capazes de subsidiar a avaliação dos resultados dos possíveis benefícios dos

tratamentos. Neste contexto, é fundamental que os relatórios de recomendação de incorporação tragam destaque para estes elementos e induzam ao necessário investimento nos serviços de saúde correspondentes ao alto investimento em medicamentos que está sendo aprovado.

Garrison et al.<sup>33</sup> destacaram que existem decisões sobre medicamentos que demonstraram inúmeras incertezas atribuídas ao julgamento dos critérios utilizados, que vão além do quesito de custo-efetividade como único componente de análise. Esta medida não pode ser considerada como único elemento na tomada de decisão, e de fato os resultados aqui apresentados indicam que as decisões não baseadas totalmente na demonstração de custo-efetividade. A análise pode ser aumentada considerando uma série de elementos potenciais de valor, como o valor da severidade da doença, o seguro de proteção contra riscos financeiros, o valor de esperança e valor de conhecimento. Atualmente, determinadas agências incorporaram alguns critérios e os utilizam de modo formal, como no NICE, o qual busca capturar na avaliação desses medicamentos: a necessidade clínica não atendida, o nível de inovação, a qualidade de vida (baseada em relatos) e o preço baseado em valor, visando uma tomada de decisão ampliada para esses medicamentos<sup>25,28</sup>.

Uma nova ferramenta está sendo proposta internacionalmente como forma de integração de fatores relevantes para os processos de ATS em todo o mundo. A análise de decisão multicritérios (ADMC) considera, além dos conceitos clássicos empregados em ATS (por exemplo, os propostos pelo modelo da União Europeia), diferentes valores e critérios (atributos) que possam ser utilizados na prática de forma padroniza-

da<sup>24,34</sup>. Tal mecanismo, ao mesmo tempo em que aborda o impacto da raridade em todas as considerações, leva a um equilíbrio entre as diferentes partes interessadas quando existem informações conflitantes, vagas e mesmo incompletas durante o processo de decisão. O seu emprego, segundo Campolina *et al.*, permite considerar, de modo explícito, os critérios que influenciam a decisão; facilita o acompanhamento e visualização das etapas do processo; permite avaliar a contribuição de cada critério de modo isolado e agregado para o resultado da decisão e facilita a discussão de perspectivas divergentes dos grupos de interesse ao mesmo tempo que aumenta a compreensão das recomendações elaboradas<sup>35</sup>.

A transparência do processo de avaliação, a clareza dos critérios e parâmetros adotados – incluindo os critérios qualitativos e o gerenciamento explícito das incertezas – são condições fundamentais para que as agências e as instituições de saúde tenham a confiança e legitimidade na sociedade<sup>36</sup>. O desenvolvimento e aplicação de mecanismos que possam minimizar o impacto das incertezas e dos conflitos de interesses no processo de avaliação de tecnologias deve estar na agenda de prioridades das agências reguladoras.

Por fim, considera-se ressaltar algumas limitações relacionadas a esse estudo. Uma delas é o fato que todas as análises foram realizadas com base em fontes secundárias disponíveis publicamente no website das agências, não contemplando o acesso aos documentos originais. A segunda limitação, acontece pelo fato da ausência de participação nas reuniões públicas da CONITEC ou do NICE durante a avaliação dos respectivos medicamentos, o que poderia melhorar a compreensão sobre o fenômeno e a posição das diferentes partes interessadas no tema. Outra limitação a ser considerada refere-se a amostra aqui analisada. Por ser ainda recente, os acordos de compartilhamento de risco, incorporação condicionada ou entrada gerenciada foram aplicados a pequeno número de incorporações no Brasil e novas análises devem ser realizadas para acompanhar o impacto desses mecanismos sobre os processos de incorporação.

### Considerações finais

Os resultados sugerem que as agências de ATS (CONITEC e NICE) operam em um contexto de incerteza na avaliação de medicamentos para doenças raras, que fica expresso na ausência de

elementos importantes nos relatórios para incorporação de medicamentos por acordos de compartilhamento de risco ou de incorporação condicionada. Isso acontece devido aos desafios clínicos, regulatórios, econômicos e sociais da avaliação desses medicamentos em diferentes pontos do seu ciclo de vida. No caso do NICE, a agência demonstrou maior concordância com o modelo de construção das avaliações proposto. Possivelmente, o fato pode estar relacionado ao compartilhamento de informações em rede e a criação de um programa específico que considera valores mais amplos na avaliação de medicamentos para doenças raras. A CONITEC demonstrou maior número de elementos de domínios classificados em parcialmente descritos e não descritos, especialmente em elementos dos aspectos organizacionais e de manejo dos medicamentos dentro do sistema de saúde. Para a geração de dados de vida real confiáveis e isentos, capazes de subsidiar a avaliação dos resultados dos possíveis benefícios dos tratamentos, é fundamental que os relatórios de recomendação de incorporação tragam destaque para estes elementos e indiquem os investimentos necessários também nos serviços, e não apenas em medicamentos. Da mesma forma, atualmente no Brasil, não há nenhuma tramitação em pauta para criação de novos programas integrados à ATS para a avaliação de medicamentos emergentes para doenças raras. Novos programas de ATS podem melhorar o processo de tomada de decisão a respeito desses medicamentos, assegurando o potencial de incertezas assimétrico. Tais programas e modelos alternativos garantiriam uma abordagem mais ampla contrapondo à exclusividade de abordagem de custo-efetividade, que não consegue garantir a assimetria em todas as avaliações. No entanto, ainda a questão que surge é se esses novos programas e estruturas de tomada de decisão serão bem-sucedidos na prática e qual o limite de incerteza aceito para configurar um acordo com a indústria farmacêutica em um cenário de preços cada vez mais exorbitantes. É importante questionar se as incorporações baseadas em acordos comerciais condicionais podem, por fim, legitimar e normatizar as incertezas e a falta de evidências científicas neste processo.

Um novo cenário para atendimento integral a esses pacientes é necessário permitindo uma tomada de decisão defensável, ao mesmo tempo que possibilite preservar a legitimidade da avaliação dos medicamentos para doenças raras e o acesso equitativo a medicamentos inovadores.

## Colaboradores

G Vicente e SN Leite participaram da concepção, planejamento, discussão e revisão final do artigo. C Cunico e G Vicente contribuíram para análise dos resultados, discussão e revisão da redação do manuscrito.

## Agradecimentos

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## Referências

1. Lima SGGL, Brito C, Andrade CJCA. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. *Cien Saude Colet* 2019; 24(5):1709-1722.
2. Rourke OB, Ortwijn W, Schuller T. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care* 2020; 36(3):187-190.
3. Crinson I. The politics of regulation within the 'Modernized' NHS: the case of beta interferon and the 'Cost-Effective' treatment of multiple sclerosis. *Critical Social Policy* 2014; 24(1):30-34.
4. Abraham J. The pharmaceutical industry, the state and the NHS. In: Gabe J, Calnan M. *The New Sociology of the Health Service*. London: Routledge; 2009. p. 99-120.
5. Rawlins M, Barnett D, Stevens A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(3):346-349.
6. Brasil. Lei n.º 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União* 2011; 29 abr.
7. Calnan M. *Health Policy, Power and Politics: Sociological Insights*. United Kingdom: Bingley Emerald; 2020.
8. Brown P, Calnan M. Political accountability of explicit rationing: legitimacy problems faced by NICE. *J Health Serv Res Policy* 2010; 15(2):1-2.
9. Brown P, Calnan M. NICE technology appraisals: working with multiple levels of uncertainty and the potential for bias. *Med Health Care Philos* 2013; 16:281-293.
10. Calnan M, Hashem F, Brown P. Still elegantly muddling through? NICE and uncertainty in decision making about the rationing of expensive medicines in England. *Int J Health Serv* 2017; 47(3):571-594.
11. Aith F, Bujdoso Y, Nascimento PR, Dallari SG. Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. *Revista de Direito Sanitário* 2014; 15(1):10-39.
12. Angelis A, Lange A, Kanavos. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur J Health Econ* 2018; (19):123-152.
13. Zampirolli Dias C, Godman B, Gargano LP, Azevedo PS, Garcia MM, Souza Cazarim M, Pantuzza LLN, Ribeiro-Junior NG, Pereira AL, Borin MC, de Figueiredo Zuppo I, Iunes R, Pippo T, Hauwegen RC, Vassalo C, Laba TL, Simoens S, Márquez S, Gomez C, Voncina L, Selke GW, Garattini L, Kwon HY, Gulbinovic J, Lipinska A, Pomorski M, McClure L, Fürst J, Gambogi R, Ortiz CH, Canuto Santos VC, Araújo DV, Araújo VE, Acurcio FA, Alvares-Teodoro J, Guerra-Junior AA. Integrative Review of Managed Entry Agreements: Chances and Limitations. *Pharmacoeconomics* 2020; 38(11):1165-1185.
14. Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: A comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med* 2015; (124):39-47.

15. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, Hughes DA; International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Rare Disease Special Interest Group. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health* 2015; 18(6):906-914.
16. Europe. *The European Parliament and the Council of the European Union*. Regulation no. 141/2000 of 16 December 1999, on orphan medicinal products (141):1-9.
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Citizens Council Report nº. 4. Ultra-orphan drugs, London: 2004. [cited 2020 Abr 25]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/pdf/Bookshelf\\_NBK401721.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401721/pdf/Bookshelf_NBK401721.pdf).
18. Brasil. Portaria nº 199, de 30 de Janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras com Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. *Diário Oficial da União* 2014;31 jan.
19. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model® version 3.0 [Internet]. [cited 2019 Jul 8]. 2016. Available from: [www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx](http://www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx).
20. Kristensen FB, Lampe K, Wild C, Cerbo M, Goettsch W, Becla L. The HTA Core Model® - 10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. *Value Heal* 2017; 20(2):244-250.
21. European Parliament. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. *Off J Eur Communities* 1999; 43:1-5.
22. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 204, de 27 de Dezembro de 2017. *Diário Oficial da União* no 248. 28 de Dezembro de 2017. Brasília; 2017c.
23. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 205, de 28 de Dezembro de 2017. *Diário Oficial da União* no 249, de 29 de dezembro de 2017. Brasília; 2017b.
24. Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Health Technology Assessment and Appraisal of Therapies for Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1031:221-231.
25. Nicod E, Annemans L, Bucsecs A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. *Health Policy* 2019; 123(2):140-151.
26. Körge K, Berndt N, Hohmann J, Romano F, Hilgsmann M. Evaluation of the hta core model for national health technology assessment reports: Comparative study and experiences from european countries. *Int J Technol Assess Health Care* 2017;(33):644-653.
27. Stephens JM, Handke B, Doshi JA. International survey of methods used in health technology assessment (HTA): Does practice meet the principles proposed for good research. *Comp Effect Res* 2012; (2):29-44.
28. The National Health and Care Excellence Health (NICE) 2013. *Interim process and methods of the highly specialised technologies programme*. National Institute for Health and Care Excellence. [cited 2020 Jul 5]. Available in: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/Highly-Specialised-Technologies-Interim-methods-and-process-statements.pdf>.
29. Pearce F, Godfrey J. *Evaluation of Highly Specialised Technologies for very rare diseases in England*, National Institute for Health and Care Excellence. 2013. [cited 2020 Jul 5]. Available from: [http://www.rare-diseases.eu/wpcontent/uploads/2013/08/139\\_t4.pdf](http://www.rare-diseases.eu/wpcontent/uploads/2013/08/139_t4.pdf). Accessed 13 august 2020.
30. Finucane M, Alhakami, P Slovic, Johnson S. The affect heuristic in judgments of risks and benefits. *J Behav Decis Mak* 2000; 13(1):1-17.
31. Neil Grubert & Morse Consulting. *International -Pharmaceutical-Managed-Entry-Agreements*. Lessons Learned from Europe, the United States, Canada and Australia. [cited 2020 Set 10]. Available from: <https://morseconsulting.ca/wp-content/uploads/2018/12/International-Pharmaceutical-Managed-Entry-Agreements-2018.pdf>.
32. Brasil. Institui projeto piloto de acordo de compartilhamento de risco para incorporação de tecnologias em saúde, para oferecer acesso ao medicamento Spinraza (Nusinersena) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME 5q) tipos II e III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*, 12 de junho de 2019. [acessado 2020 jan 20]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.297-de-11-de-junho-de-2019-163114948>.
33. Garrison LP Jr, Zamora B, Li M, Towse A. Augmenting Cost-Effectiveness Analysis for Uncertainty: The Implications for Value Assessment-Rationale and Empirical Support. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26(4):400-406.
34. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Rindress D, Gregoire JP, Deal C. Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decision-making framework to growth hormone for Turner syndrome patients. *Cost Eff Resour Alloc* 2010;(8):4.
35. Campolina AG, Soárez PC, Amaral FV, Abe JM. Análise de decisão multicritério para alocação de recursos e avaliação de tecnologias em saúde: tão longe e tão perto? *Cad Saude Publica* 2017; 33(10):e00045517.
36. Leite SN, Calnan. Pharmaceutical Policy as a right and a service: reflections on population trust. *Bras Farm Hosp Serv Saude* 2018;(3):e093.001.

Artigo apresentado em 12/05/2020

Aprovado em 28/02/2021

Versão final apresentada em 02/03/2021

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva