



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Geison Vicente

**INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE ALTO PREÇO NO SUS: O PAPEL E
O MANEJO DAS INCERTEZAS E DOS VALORES PELA CONITEC**

Florianópolis

2022

Geison Vicente

**INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE ALTO PREÇO NO SUS: O PAPEL E
O MANEJO DAS INCERTEZAS E DOS VALORES PELA CONITEC**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de Doutor em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Nair Leite.

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Vicente, Geison
INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE ALTO PREÇO NO SUS: O
PAPEL E O MANEJO DAS INCERTEZAS E DOS VALORES PELA CONITEC
/ Geison Vicente ; orientadora, Silvana Nair Leite, 2022.
163 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Políticas em saúde. 3. Assistência
Farmacêutica. 4. Avaliação de Tecnologias em Saúde. 5.
Medicamentos. I. Nair Leite, Silvana . II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em
Farmácia. III. Título.

Geison Vicente

**INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE ALTO PREÇO NO SUS: O PAPEL E
O MANEJO DAS INCERTEZAS E DOS VALORES PELA CONITEC**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora
composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Mareni Rocha Farias
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez
Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Rosa Camila Lucchetta
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para qualificação do título de doutor em Farmácia.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Profa. Dra. Thaís Cristine Marques Sincero
Coordenadora do Programa

Insira neste espaço a
assinatura digital

Profa. Dra. Silvana Nair Leite
Orientadora

Florianópolis, 14 de dezembro de 2022.

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas contribuíram direta ou indiretamente para a realização desta jornada marcada por muitos desafios e descobertas inenarráveis. Do apoio institucional até às amigas mais genuínas fizeram desta caminhada uma experiência única de vida, tornando minha jornada, virtuosa, memorável e incrível. Obrigado e admiração a todas as pessoas que durante essa etapa passaram e tive a oportunidade de reconhecer os valores nada triviais na busca de um mundo melhor!

Meu especial agradecimento e o reconhecimento à minha orientadora, Prof^a. Dra. Silvana Nair Leite, inicialmente por ter me recebido, pelos vários debates, ensinamentos, orientações e discussões durante essa trajetória. Tenho a total certeza que tudo mudou desde o primeiro dia que tive a oportunidade de reconhecer na Assistência Farmacêutica o trabalho e uma nova oportunidade de trajetória acadêmica, política e profissional.

Agradeço ao Professor Dr. Michael Calnan, que tanto instigou minha curiosidade em aprender sobre a área da sociologia médica, com os atores se envolvem e como essas negociações são repletas de interpretações. Espero ser um perpetuador desse conhecimento no Brasil. Os seus vários métodos, me instigaram a perceber a ciência e de duvidá-la de uma forma, muito mais crítica.

Agradeço à minha família. Aos meus pais, Ingrid e Odi e aos meus irmãos Dayane e Leirson que tornaram mais gratificante essa caminhada.

Agradeço ao meu namorado Pedro Hugo, pela paciência, amor e por não ter desistido de mim nos meus piores momentos de dificuldade.

Agradeço às amigas Paula, Fernanda e Mariana e aos amigos que tornaram especial esta trajetória com eternas risadas e sem a perda do humor de tornar as coisas mais leves.

Agradeço a todos professores Mareni, Norberto, Luciano, Cláudia, Filipe, cuja ajuda fora enorme e que tanto me inspiraram como profissionais no caminho da docência. Agradeço infinitamente também em especialmente aqueles relacionados à pós-graduação da saúde coletiva da UFSC, o qual tive a oportunidade de conviver e absorver todo conhecimento de uma área incrível de aprendizado.

Agradeço a banca de qualificação, Astrid, Marina e Ivan que colaboraram com o meu crescimento profissional e pessoal.

Também expresse meu agradecimento à agência de fomento CAPES/CNPq que possibilitou uma bolsa de estudos para realização do doutorado.

“As formas de explicar o mundo levam a uma redução e simplificação da realidade. Essa supremacia de buscar a ‘objetividade’ a todo custo gera e pressupõe a exclusão da subjetividade e de todos aqueles aspectos que não se ajustam às leis determinísticas, da causalidade, da continuidade, e que interferem diretamente de alguma forma, nas ‘regras’ adotadas como reveladoras da forma como os fenômenos acontecem.”

(MORIN, 1990)

RESUMO

Introdução: perante os aumentos significativos dos gastos das tecnologias no setor saúde, tornou-se imperativo o estabelecimento de prioridades e alocação equitativa de recursos em sistemas de saúde públicos. Nesse sentido, a avaliação de tecnologia em saúde (ATS) é uma ferramenta utilizada para essa finalidade. No entanto, no Brasil, a legislação lista alguns critérios para a condução desse processo o qual com a introdução de tecnologias de alto preço tem trazido a debate novos valores e incertezas que contrapõe os atos normativos da comissão.

Objetivo: o estudo objetivou analisar a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, buscando compreender o papel dos valores e das incertezas que podem ser reconhecidos ou manifestados nas tomadas de decisões para a incorporação de medicamentos de alto preço (MAP) no sistema de saúde brasileiro. **Metodologia:** trata-se de um estudo de métodos mistos, longitudinal e prospectivo, o qual está estruturado em quatro capítulos: (i) revisão integrativa; (ii) estudo exploratório comparativo; (iii) revisão da literatura e estruturação de um modelo conceitual e (iv) análise qualitativa. **Resultados:** os resultados iniciais fundamentados na literatura científica demonstraram que o Brasil e a Inglaterra apesar de considerados semelhantes como sistemas universais de saúde, propõem distintas políticas de acesso e sustentabilidade. Entre as principais diferenças, destaca-se a utilização no Brasil de mecanismos de licença compulsória e parcerias para o desenvolvimento produtivo local. Já a Inglaterra opera por meio de políticas de acesso acelerado colaborativo e acordos com indústrias multinacionais. A partir dessa premissa inicial, na sequência a análise comparativa dos produtos de recomendações realizado para doenças raras nos sistemas de saúde demonstrou que a Conitec, apresentou menor detalhamento de elementos preconizados em uma ATS, especialmente nos aspectos organizacionais e do manejo desses medicamentos no sistema de saúde, quando comparado ao NICE. A partir dessa proposição de características individuais de cada comissão, na explicação do comportamento Conitec ao longo dos anos, foi estruturado um modelo de conceitual, o qual foi derivado de fatores provenientes das normativas da Comissão e dos fatores empíricos relacionados a julgamentos de valor e as incertezas dos envolvidos nessas avaliações. Nesse sentido, os dados no modelo subsidiaram a análise qualitativa que demonstrou os subterfúgios utilizados durante as tomadas de decisões da Conitec relacionados a esses fatores, sugerindo a necessidade de revisão sobre os métodos de avaliação nesse cenário de doenças raras. **Conclusão:** o processo de tomada de decisão da Conitec ficou caracterizado como uma navegação ou negociação de incertezas e valores entre as diferentes partes interessadas. A apresentação e comunicação das incertezas é ainda um desafio que o plenário precisa articular de uma forma transparente e compreensível para que se tenha um processo homogêneo dos fatores decisivos da incorporação dessas tecnologias no SUS, garantindo assim a legitimidade da Comissão ao longo dos anos.

Palavras-chave: Políticas em saúde; Avaliação de Tecnologias em Saúde; Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: faced with significant increases in technology spending in the health sector, it has become imperative to prioritise and equitably allocate resources in public health systems. In this sense, health technology assessment (HTA) is a tool used for this purpose. However, in Brazil, the legislation lists some criteria for the conduction of this process, which with the introduction of high-priced technologies has brought to debate new values and uncertainties that oppose the normative acts of the commission. **Objective:** the study aimed to analyse the National Commission for the Incorporation of Technologies into SUS, seeking to understand the role of values and uncertainties that can be recognised or manifested in decision-making for the incorporation of high-priced medicines (MAP) into the Brazilian health system. **Methodology:** this is a mixed method, longitudinal and prospective study, which is structured into four chapters: (i) integrative review; (ii) exploratory comparative study; (iii) literature review and structuring of a conceptual model and (iv) qualitative analysis. **Results:** the initial results based on the scientific literature showed that Brazil and England despite being considered similar as universal health systems, propose distinct policies of access and sustainability. Among the main differences, Brazil uses compulsory license mechanisms and partnerships for local productive development. England, on the other hand, operates through collaborative accelerated access policies and agreements with multinational industries. Based on this initial premise, the comparative analysis of the products of recommendations for rare diseases in health systems showed that Conitec presented less detailing of the elements recommended in an HTA, especially in the organizational aspects and management of these drugs in the health system when compared to NICE. Based on this proposition of individual characteristics of each commission, in explaining the Conitec behaviour over the years, a conceptual model was structured, which was derived from factors originating from the norms of the Commission and empirical factors related to value judgments and the uncertainties of those involved in these assessments. Nesse sentido, os dados no modelo subsidiaram a análise qualitativa que demonstrou os subterfúgios utilizados durante as tomadas de decisões da Conitec relacionados a esses fatores, sugerindo a necessidade de revisão sobre os métodos de avaliação nesse cenário de doenças raras. **Conclusion:** the Conitec decision making process, was characterized as a navigation or negotiation of uncertainties and values among different stakeholders. The presentation and communication of uncertainties is still a challenge that the plenary needs to articulate in a transparent and understandable way to have a homogeneous process of the decisive factors to incorporation of these technologies in SUS, ensuring the thus the legitimacy of the Commission over the years.

Key words: Health policies; Health Technology Assessment; Medicines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Eixos temáticos de análise das demandas na Conitec.....	23
Figura 2 - Fluxograma simplificado de incorporação de tecnologias em saúde no SUS	24
Figura 3 - Exemplo de melhoria no QALY ou AVAC referente a um tratamento	27
Figura 4 - Elementos de valor relacionado às incertezas.....	31
Figura 5 - Medidas políticas que podem ser aplicadas durante do ciclo de vida de medicamentos de alto preço.....	47
Figura 6 - Fluxograma referente às etapas da seleção dos estudos na revisão integrativa	48
Figura 7 - Elementos normativos e empíricos envolvidos no processo da tomada de decisão da Conitec	103
Figura 8 - Ciclo analítico da análise textual discursiva	124

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia e sintaxe de pesquisa por banco de dados	45
Quadro 2 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos	45
Quadro 3 - Categorias de análises a partir dos resultados	46
Quadro 4 - Políticas instituídas ou em implementação identificadas na literatura existente no Brasil e na Inglaterra.....	Erro! Indicador não definido.
Quadro 5 - Divisões administrativas e órgãos regulatórios do Brasil e da Inglaterra	49
Quadro 6 - Matriz de análise comparativa do processo de avaliação de tecnologia em saúde - ATS	79
Quadro 7 - Medicamentos avaliados para doenças raras de 2017 a 2019 pelas agências NICE e Conitec e as respectivas recomendações (continua).....	82
Quadro 8 - Medicamentos avaliados para doenças raras apenas pela agência NICE de 2017 a 2019.....	84
Quadro 9 - Medicamentos avaliados para doenças raras apenas pela Conitec de 2017 a 2019	85
Quadro 10 - Matriz de análise comparativa dos componentes-chave do processo de avaliação dos medicamentos para doenças raras do NICE e Conitec (continua)	86
Quadro 11 - Fontes documentais utilizadas para a análise	98
Quadro 12 - Estudos incluídos na revisão narrativa (continua).....	100
Quadro 13 - Medicamentos para doenças raras avaliados pela Conitec e utilizados para a análise textual discursiva	122
Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Porcentagem dos domínios categorizados com base nos relatórios da Conitec e NICE	88
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análises de custo-efetividade
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
MBE	Medicina baseada em evidências
CACON	Centros de Alta Complexidade em Oncologia
CCGs	Grupos de Comissionamento Clínico
CDF	<i>Câncer Drugs Fund</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CQUIN	Grupo de Comissionamento para Qualidade e Inovação
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
Euroscan	EuroScan International Network
GP	General practice
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPN	Hemoglobinúria paroxística noturna
HTA	Health Technology Assessment
HTAi	Health Technology Assessment International
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
Inpi	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual

MAP	Medicamentos de alto preço
MEA	Management agreements
MRHA	Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde
MS	Ministério da Saúde
NHS	National Health Service
NHSC	English National Horizon Scanning Center
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OCDE	Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OTA	Office of Technology Assessment
PAS	Esquema de acesso ao paciente
PBV	Preço baseado em valor
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PIB	Produto Interno Bruto
PIB	Produto Interno Bruto
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme
PRE	Preço de referência externa
QALY	Quality-adjusted life year
Rebrats	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RedETSA	Rede de Avaliações de Tecnologias em Saúde para as Américas
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCTIE	Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SNS	Serviço Nacional de Saúde

TRIPS	Agreement on Trade Related Aspects of Intellectual Property Rights
UE	União Europeia
UNACON	Unidade de Alta Complexidade em Oncologia
WHO	World Health Organization
WTO	World Trade Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS).....	20
2.2	ATS NO BRASIL	21
2.3	ANÁLISE ECONÔMICA.....	24
2.3.1	<i>QALY ou AVAC</i>	26
2.4	LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NO BRASIL.....	27
2.5	VALORES E A ATS.....	28
2.6	INCERTEZAS PRESENTES NA ATS	31
3	PROBLEMA DE INVESTIGAÇÃO	34
4	OBJETIVO GERAL	36
4.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
5	PERCURSSO METODOLÓGICO	37
6	CAPÍTULO I: STATUS QUO: POLÍTICAS DE ACESSO A MEDICAMENTOS DE ALTO PREÇO: REVISÃO ESTRUTURADA DA LITERATURA E SÍNTESE NARRATIVA DE EVIDÊNCIAS	41
6.1	INTRODUÇÃO	42
6.2	METODOLOGIA	43
6.2.1	<i>Definição de acesso</i>	43
6.2.2	<i>Definição de medicamentos de alto preço</i>	43
6.2.3	<i>Fontes de informação e estratégias de pesquisa</i>	44
6.2.4	<i>Seleção de estudos, extração e análise de dados</i>	46
6.3	RESULTADOS	47
6.3.1	<i>Pesquisa por resultados e estudos incluídos</i>	47
6.3.2	<i>Tipologia do sistema de saúde</i>	50
6.3.3	<i>Políticas pré-registro</i>	51
6.3.3.1	Atividades de monitoramento do horizonte tecnológico.....	51
6.3.4	<i>Políticas peri-registro</i>	52
6.3.4.1	Autorização de entrada no mercado.....	52
6.3.4.2	Precificação	53
6.3.4.3	Agências regulatórias e seus processos de trabalho	54
6.3.4.4	Análises farmacoeconômicas e limites econômicos	56
6.3.4.5	Preço baseado em valor	56
6.3.4.6	Análise de decisão por múltiplos critérios	58
6.3.4.7	Contratos de entrada gerenciada.....	58
6.3.5	<i>Políticas pós-registro</i>	59
6.3.5.1	Disponibilidade no sistema de saúde (políticas organizacionais)	59

6.3.5.2	Políticas para doenças raras	60
6.3.5.3	Política de medicamentos oncológicos	61
6.3.5.4	Política de licenciamento compulsório e desenvolvimento produtivo local	63
6.3.5.5	Política de Acesso Acelerado Colaborativo (AAC).....	64
6.4	DISCUSSÃO.....	65
6.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
7	CAPÍTULO II: TRANSFORMANDO INCERTEZAS EM REGULAMENTAÇÃO LEGITIMADORA? AS DECISÕES DAS AGÊNCIAS NICE E CONITEC PARA DOENÇAS RARAS.....	75
7.1	INTRODUÇÃO	76
7.2	METODOLOGIA	78
7.3	RESULTADOS	80
7.3.1	<i>Perfil geral de recomendações das agências</i>	<i>80</i>
7.3.2	<i>Análise comparativa das agências no modelo HTA Core Model®.....</i>	<i>81</i>
7.4	DISCUSSÃO.....	88
7.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
8	CAPÍTULO III - APROPRIADO E JUSTO? ANÁLISE DAS PRINCIPAIS INFLUÊNCIAS QUE MOLDAM A TOMADA DE DECISÕES DA CONITEC: REVISÃO A PARTIR DA LITERATURA	95
8.1	INTRODUÇÃO	96
8.2	MÉTODOS.....	97
8.2.1	<i>Fonte de dados</i>	<i>97</i>
8.2.2	<i>Análise de dados.....</i>	<i>98</i>
8.3	RESULTADOS	99
8.4	O MODELO	103
8.4.1	<i>Os fatores normativos</i>	<i>104</i>
8.4.2	<i>Fatores empíricos.....</i>	<i>104</i>
8.4.2.1	<i>Necessidade clínica não atendida (falta de opção no SUS)</i>	<i>105</i>
8.4.2.2	<i>A raridade da doença</i>	<i>106</i>
8.4.2.3	<i>A judicialização.....</i>	<i>106</i>
8.4.2.4	<i>As incertezas.....</i>	<i>107</i>
8.4.3	<i>As racionalidades dos envolvidos na ATS.....</i>	<i>108</i>
8.4.3.1	<i>Os demandantes.....</i>	<i>108</i>
8.4.3.2	<i>Os representantes organizados.....</i>	<i>109</i>
8.4.3.3	<i>O plenário da Conitec</i>	<i>110</i>
8.5	DISCUSSÃO.....	111
8.6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	113

9	CAPÍTULO IV - A ATS PARA DOENÇAS RARAS SOB OS PRINCÍPIOS DO SUS: UMA ANÁLISE QUALITATIVA NO ÂMBITO DA CONITEC	117
9.1	INTRODUÇÃO	118
9.2	METODOLOGIA	120
9.2.1	FONTE DE DADOS	120
9.2.2	<i>Análise de dados</i>	123
9.3	RESULTADOS	124
9.4	DISCUSSÃO.....	134
9.5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	138
10	CONCLUSÕES	139
	REFERÊNCIAS	141

APRESENTAÇÃO

A aproximação com o tema da avaliação de tecnologias em saúde, aconteceu com o início de minha trajetória profissional no Estado de Santa Catarina como Farmacêutico no Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário (NAT-Jus/SES/SC). O conceito de um Núcleo Técnico no Estado com a atuação do Farmacêutico tem como papel central a racionalização do cuidado e a geração de evidências científicas clínicas que subsidiassem as decisões dos magistrados no ato da tomada de decisão para deferir ou não em relação à uma tecnologia demanda ao Estado. Durante os anos de atuação, tive a oportunidade de trabalhar com diferentes atores do sistema, tais como gestores, técnicos como médicos e farmacêuticos, os pacientes, entre outros, o qual possuíam distintas racionalidades do modo de entender o acesso à tecnologia em saúde. Em muitos casos apesar de utilizado a mesma base de evidência científicas, a depender de inúmeros fatores que não eram unicamente “técnicos” esses diferentes atores poderiam chegar em distintas conclusões em relação a garantia do acesso. Além disso, pairava muitas incertezas nestas avaliações de tecnologias demandadas por via judicial, visto que as evidências nem sempre trariam todas as respostas necessárias ao caso concreto. Com o crescente fenômeno da judicialização da saúde fiquei intrigado a investigar quais os problemas de acesso que acontecia com essas pessoas que acionavam o judiciaria na busca de seus direitos. Com essas ideias iniciais, fui ao encontro da Professora Silvana, o qual na sequência em 2018, tive a sorte de ser aprovado no processo seletivo do doutorado e na sequência participar do seminário internacional “Acesso a medicamentos: da propriedade intelectual à incorporação nos sistemas de saúde”, que viabilizou uma discussão sobre acesso a medicamentos de alto preço em diferentes países, como Argentina, Brasil, Colômbia e Inglaterra. Nesse momento, tive a oportunidade de conhecer nosso colaborador internacional, Professor Michael, sociólogo com vasta experiência e expertise em sociologia médica e análise de agências de avaliação de tecnologias em saúde, como na Inglaterra. A partir desse seminário e dos contatos realizados, desenvolvemos esse projeto com intuito de trabalhar investigando essas lacunas de conhecimento e de uma forma não pragmática a avaliação de tecnologias em saúde no Brasil, trazendo algo diferente do que se baseada a literatura nacional bastante tecnicista. Assim, surgiu um projeto de visada investigar a avaliação de tecnologias em saúde de uma maneira contextual de onde ela está imersa, envolvida, para então ser plausível uma interpretação robusta da realidade. Foi um grande aprendizado e desafio me aventurar nessa jornada sociológica. O tempo foi aprimorando meu conhecimento sobre o conteúdo por meio da participação em

congressos, palestras e seminários, e tudo aquilo que poderia absorver desse tema. Em 2021, senti que havia necessidade não mais fazer parte do NAT-Jus de Santa Catarina e fui à sequência chamado para a Diretoria de Assistência Farmacêutica – DIAF do Estado, o qual até o momento me encontro. Hoje sinto que a atuação como Farmacêutico do Sistema Único de Saúde contribuindo com a geração de projeto foi fundamental na minha jornada acadêmica pois se não fosse ambas conciliadas, a realidade de concretizar essa tese tenho absoluta certeza que não aconteceria. Nesse momento, novos caminhos poderão surgir para aprimorar não apenas os conhecimentos acadêmicos adquiridos, mas também disseminar o aprendizado para garantia de uma qualidade e acesso aos medicamentos de alto prelo e legitimidade da Conitec no Brasil.

1 INTRODUÇÃO

Os cuidados nos sistemas de saúde perpassam pelo uso de medicamentos como uma das principais ferramentas para o aprimoramento da saúde, social e econômica, tanto individual quanto coletiva (CRISTIANO; CONTE, 2018). No entanto, em uma perspectiva global, os preços dos medicamentos estão galgando valores cada vez mais exorbitantes cobrados pelas indústrias farmacêuticas, aliado à escassez de dados públicos compartilhados no mercado farmacêutico que possam ser condizentes sobre os componentes referentes aos custos de fabricação (MOON et al., 2020; VOGLER; SCHNEIDER; ZIMMERMANN, 2019; WHO, 2018). As despesas globais com produtos farmacêuticos atingiram US\$ 1,135 trilhão em 2017, um aumento de 56% em relação a 2007 (AITKEN; KLEINROCK; NASS, 2018). No Brasil, o aumento é ainda maior, chegando ao patamar de 900% em 20 anos. Entre 2000 e 2020, os gastos com saúde pública do País aumentaram de R\$ 34 bilhões para R\$ 338 bilhões, representando 4,5% do PIB em 2020. Os gastos do governo com medicamentos aumentaram de R\$ 3,8 bilhões em 2005 para R\$ 8,5 bilhões em 2013; um crescimento significativo que deve continuar a ocorrer devido às mudanças demográficas e epidemiológicas aliadas ao crescimento exponencial das inovações tecnológicas (VIEIRA, 2018).

Nesse sentido, o financiamento e o acesso aos medicamentos são questões relevantes nas discussões políticas, que mais recentemente incluíram a garantia de acesso àqueles mais caros, sem que isso comprometesse a sustentabilidade dos sistemas de saúde (PAHO, 2010). Nessa acepção, os países compartilham grande diversidade no que concerne à definição de políticas públicas adotadas para superar esses desafios e alcançarem o objetivo de garantir o acesso aos medicamentos de alto preço nos sistemas de saúde (BABAR, 2020).

A definição de medicamentos de “alto preço” ainda não está internacionalmente estabelecida, podendo variar até mesmo dentro de um país. É importante destacar a diferença nas definições de custo, preço e valor. Nesse contexto, custo é o valor necessário para fabricar e entregar a tecnologia, preço é o valor reembolsado e valor é o que o prestador de serviços de saúde percebe como o valor da tecnologia (GONÇALVES, 2022). Alguns países podem categorizar como medicamentos de alto preço aqueles para câncer, doenças imunológicas e doenças raras, definido pelo valor limite por paciente ou por ano a ser reembolsado por um pagador público (VOGLER, 2018). Esses medicamentos geralmente apresentam patente de monopólio que representa uma carga financeira significativa para o sistema público de saúde e/ou grande investimento individual direto para os indivíduos. As definições mais

contemporâneas de medicamento de alto preço foram ilustradas no relatório de 2015 do Escritório Regional da Organização Mundial da Saúde (OMS) da Europa, que define um medicamento como caro, se a terapia exceder 10.000 euros por paciente por ano, quantia a ser reembolsada por um pagador público (OMS, 2015).

Por falta de uma definição universal, todos esses elementos - custo, exclusividade, inovação e tipo de doença - convergem para formar as características desses medicamentos, levando a sérios desafios quanto ao acesso e à definição de políticas públicas para sustentabilidade dos sistemas de saúde (PAHO, 2010). O preço alto, propriamente, pode não ser o critério decisivo, pois outros fatores determinantes podem incluir o uso ou a demanda do produto no país (HASAN; LU, 2018). Alguns autores já identificaram que em países de baixa e média renda existem barreiras inter-relacionadas ao sistema de saúde, regional/hospitalar e a níveis dos pacientes para alcançar melhores resultados quanto ao acesso aos medicamentos de alto preço. As barreiras ao acesso incluíram a acessibilidade relacionadas dos custos de infraestrutura do sistema de saúde para utilização do medicamento, os diferentes critérios do processo de tomada de decisão para o financiamento, os critérios de elegibilidade para o acesso, a variação geográfica, a comunicação entre médicos e pacientes e os custos de pagamento para os pacientes a nível individual (WAHLSTER *et al.*, 2015).

No Brasil, no campo da saúde, limites histórico-estruturais, legados institucionais e a disputa de projetos para o setor saúde influenciaram a política nacional de ampliação dos serviços públicos que ocorreu de forma concomitante ao fortalecimento de segmentos privados, configurando mercados dinâmicos em saúde e que disputam os recursos do Estado com diversos fatores condicionantes e determinantes de influência (MACHADO; DE LIMA; DE FARIA BAPTISTA, 2017). Nesse sentido, a aplicação de determinadas políticas de saúde que subsidiem as prioridades de saúde do sistema universalista exigiu uma justificativa robusta para que seus resultados sejam considerados éticos e sociais aceitáveis, sob pena de haver sérios riscos de retrocessos nas conquistas alcançadas. O crescente número de novos produtos lançados no mercado vem intensificando o assunto, tornando a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) uma política de Estado primordial no Brasil (BERTRAM *et al.*, 2016; SHIELDS; ELVIDGE, 2020). Assim, desde a década de 1990, gestores do sistema público têm investido na ATS como principal ferramenta para gerar informações científicas visando cumprir a difícil tarefa de conciliar a justiça social e a equidade no acesso com a sustentabilidade econômica no sistema de saúde brasileiro (OLIVEIRA; NASCIMENTO; LIMA, 2019).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

A avaliação tecnológica em saúde se desenvolveu nos países da Europa Ocidental no final dos anos 1970, notadamente naqueles com sistemas de saúde públicos e de cobertura universal - Suécia, Holanda e Reino Unido. De início, dedicou-se a produzir informações sobre a eficácia e segurança das novas tecnologias, principalmente aquelas de alto preço. Dentre essas tecnologias, destacavam-se os equipamentos, pois os processos de análises clínicas ainda não estavam tão bem definidos. Desse modo, ampliou-se o escopo de informações necessárias para as novas tecnologias em geral, agregando análises de medicamentos e a sua dimensão quanto à eficiência/economia, constituindo-se, nesse sentido, um mecanismo complementar de vigilância do setor público (NOVAES; ELIAS, 2013).

O principal desafio das agências regulatórias nos países tem sido desempenhar com rigor e autonomia suas responsabilidades técnicas e legais, sem transformá-las em rituais burocráticos excessivamente caros e lentos e ocupar um espaço claramente definido nas políticas econômicas, industriais, jurídicas e de saúde do país (DUTILH, 2006; NOVAES; DE SOÁREZ, 2016).

Em 2020, o grupo de trabalho internacional conjunto, coliderado pela *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) e pela *Health Technology Assessment International* (HTAi), desenvolveu uma definição aceita internacionalmente de ATS como:

A ATS é um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia da saúde em diferentes pontos de seu ciclo de vida. O objetivo é informar a tomada de decisão a fim de promover um sistema de saúde equitativo, eficiente e de alta qualidade. (O'ROURKE; OORTWIJN; SCHULLER, 2020, p.2, tradução nossa).

Segundo os autores, o recurso metodológico surgiu como um processo formal, sistemático e transparente que usa métodos para considerar as melhores evidências científicas disponíveis para tomada de decisão na introdução de medicamentos na atenção à saúde. As dimensões do valor para uma tecnologia de saúde devem sempre ser avaliadas comparando-as com as alternativas disponíveis no mercado. Essas dimensões geralmente incluem eficácia clínica, segurança, custo e implicações econômicas, éticas, sociais, culturais, questões jurídicas,

aspectos organizacionais e ambientais, bem como implicações mais amplas para os pacientes, familiares, cuidadores e a população. O valor pode variar dependendo da perspectiva adotada, as partes interessadas e o contexto envolvido (O'ROURKE; OORTWIJN; SCHULLER, 2020). É importante mencionar a definição clara relacionada que distingue os conceitos de avaliação (*assessment*) e apreciação (*appraisal*) na ATS, sendo que a avaliação corresponde à análise científica, que consiste na coleta e síntese da informação, produzindo o conhecimento. Já a apreciação é o processo político de tomada de decisão, que leva em conta informações contextuais (WALLEY, 2007).

2.2 ATS NO BRASIL

A publicação da Portaria n. 2.690, de 5 de novembro de 2009, que instituiu a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), foi um marco central no desenvolvimento de estratégias para geração de evidências científicas visando subsidiar a gestão de tecnologias no País. Segundo a política, tecnologias em saúde são definidas como: medicamento, materiais, equipamentos e procedimentos, sistemas organizacionais, educacionais, de informações e de suporte, e programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (BRASIL, 2010). Já a PNGTS define a ATS como:

[...] o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização. (BRASIL, 2010).

A política recomenda atributos fundamentais em que uma tecnologia em saúde deva ser avaliada, tais como segurança, eficácia, efetividade, eficiência, impactos econômicos, éticos, sociais e ambientais no País (NOVAES; ELIAS, 2013).

Paralelamente à política, foi formalizada no Brasil, por meio da Lei n. 12.401, de 28 de abril de 2011, a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que é assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). A Comissão, por meio do Decreto n. 7.646, de 2011, dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela

Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto n. 7.646/2011, deve apresentar o número e a validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; a revisão minuciosa e sistemática da literatura científica buscando as melhores evidências disponíveis que demonstrem que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; o estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; o preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos; a consideração das necessidades de saúde da população e as prioridades da política de saúde; as características de mercado e seleção de alternativas de tratamento comparáveis; e a logística de implantação de novas tecnologias de acordo com o protocolo assistencial do SUS; além de outros critérios (BRASIL, 2011; BRASIL, 2010; ELIAS, 2017; NOVAES; ELIAS, 2013).

Além disso, o regimento de funcionamento da Conitec, alterado pelo Decreto n. 11.161/2022, define que o processo de ATS envolve tipicamente uma avaliação inicial das evidências científicas conduzida por grupos técnicos, da secretaria-executiva, seguida pela avaliação dessas evidências por um comitê ou plenário deliberativo de caráter colegiado permanente, integrante da estrutura governamental do Ministério da Saúde, que realiza as recomendações de incorporação para decisão final (BRASIL, 2022). O plenário é composto pelo:

I - Ministério da Saúde:

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

II - Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS;

III - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA;

IV - Conselho Nacional de Saúde - CNS;

V - Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS;

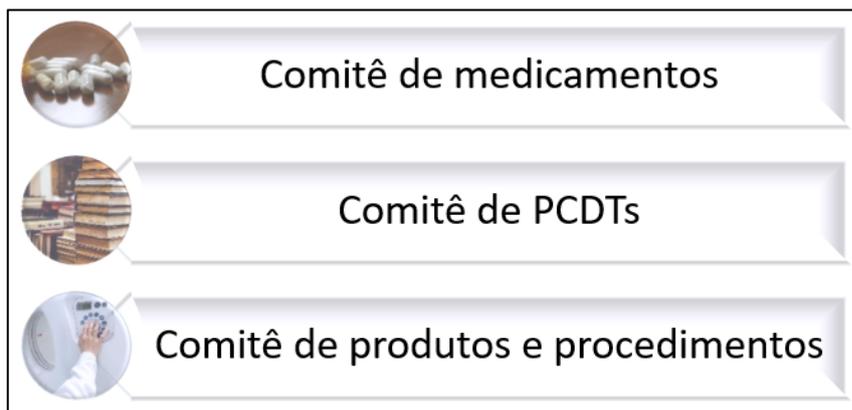
VI - Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS; e

VII - Conselho Federal de Medicina - CFM, especialista na área nos termos do § 1º do art. 19-Q da Lei n. 8.080, de 1990.

Além disso, representantes dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) e integrantes da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) e da Associação Médica Brasileira (AMB) ganharam em 2022, com efeito a partir de fevereiro de 2023, um espaço e o direito a voto na Comissão. Também nas reuniões da Comissão participam, mas sem direito a voto, representantes do Conselho Nacional de Justiça, do Conselho Nacional do Ministério Público e do Conselho Superior da Defensoria Pública.

Em 2022, definido pelo Decreto n. 11.161/2022 foi proposta uma distinta articulação dos princípios norteadores da Conitec com especial mudança na sua estrutura, que passa a ser operacionalizada pela Secretaria-Executiva e três comitês temáticos: 1) o de medicamentos; 2) o de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, responsáveis pela emissão de relatórios e pareceres que visam dar suporte às competências relacionadas ao processo de monitoramento e avaliação da incorporação de tecnologias, assessorando o Ministério da Saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas no Brasil; 3) e o de produtos e procedimentos (Figura 1) (BRASIL, 2022).

Figura 1 - Eixos temáticos de análise das demandas na Conitec



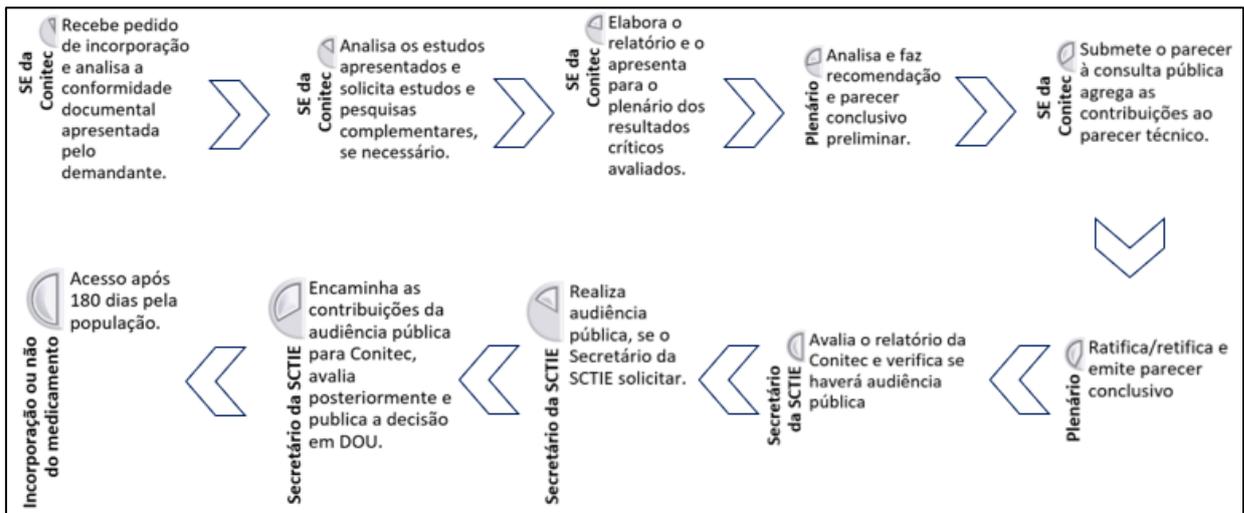
Fonte: elaborada pelo autor (2022).

Recentemente, também foi aprovada a Lei n. 14.313, de 2022, que determina a indicação de medicamento ou produto que seja distinta daquela aprovada no registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), bastando, para tanto, que a nova indicação terapêutica tenha sido recomendada pela Conitec e esteja padronizado em protocolo clínico estabelecido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2022). A Lei é uma atualização do Decreto n.

8.077/2013, que já previa no âmbito do SUS a indicação de uso de medicamento que fosse distinta daquela aprovada no registro, porém a Conitec deveria solicitar autorização à Anvisa, portanto, a Lei 14.313 resulta em maior simplificação procedimental e dá maior protagonismo à Comissão. Além disso, a Lei reitera a regra do artigo 8º, § 5º da Lei n. 9.782/1999, que autoriza a utilização de medicamentos e produtos sem registro sanitário na Anvisa, desde que adquiridos via organismos multilaterais internacionais e destinem-se ao uso em programas de saúde pública do Ministério da Saúde e entidades vinculadas (BRASIL, 2022).

Outra inovação foi quanto à randomização para avaliação de demandas da Conitec, que serão encaminhadas aos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) (a) considerando a competência técnica e especialização necessária para analisar o problema e, na sequência (b) a divulgação de todas as ações do procedimento de análise. A Figura 2 apresenta a sequência para a incorporação de tecnologias em Saúde no SUS.

Figura 2 - Fluxograma simplificado de incorporação de tecnologias em saúde no SUS



Fonte: Ministério da saúde. DOU (Diário Oficial da União); SCTIE (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde); SE/Conitec (Secretaria-Executiva da Conitec).

2.3 ANÁLISE ECONÔMICA

Em uma avaliação de tecnologia em saúde, é recomendado, sempre que possível, a adoção da análise de custo-efetividade (ACE), ou a análise de custo-utilidade, que permite a comparação de duas tecnologias com esperada eficácia clínica ou humanística incremental, sem entrar no debate ético. No Brasil, o processo da definição de metodologias econômicas a ser utilizada na análise segue as diretrizes econômicas publicadas em 2014 (BRASIL, 2014). No

entanto, em 2022 foi implementada a Lei n. 14.313, que traz explicitamente em seu § 3º a necessidade de se estabelecerem indicadores de custo-efetividade:

§ 3º As metodologias empregadas na avaliação econômica a que se refere o inciso II do § 2º deste artigo serão dispostas em regulamento e amplamente divulgadas, inclusive em relação aos indicadores e parâmetros de custo-efetividade utilizados em combinação com outros critérios. (BRASIL, 2022).

A ACE é um instrumento de valoração das intervenções em saúde utilizado pela grande maioria dos sistemas de saúde para incorporação de medicamentos (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006; HOOMANS; SEVERENS, 2014; VIEIRA, 2017). O método busca preencher a lacuna existente entre as preferências e a ciência, em que os custos são confrontados com desfechos clínicos. O objetivo da ACE é avaliar o impacto de distintas alternativas que visem identificá-las com melhores efeitos do tratamento em troca de maior custo. Portanto, uma característica importante é que os estudos de ACE são sempre comparativos, destinando-se a selecionar a melhor opção para atingir a eficiência. Para a correta interpretação das etapas de construção da ACE, deve-se selecionar: as alternativas terapêuticas ou tecnologias em saúde a serem estudadas; a definição da perspectiva da análise, ou seja, o ponto de vista para indicar quem é o interessado na resposta do estudo, que no caso é o sistema público; a seleção dos desfechos a serem analisados, que são estratificados em finais ou principais, como a mortalidade, e aqueles intermediários ou desfechos secundários; a seleção das categorias de custos – diretos e indiretos; a taxa de desconto aplicada no momento; e o limite de custo-efetividade a pagar (NEUMANN; COHEN, 2018; PAULY *et al.*, 2021; SECOLI SR *et al.*, 2010; WHYTE *et al.*, 2016). Os estudos são expressos em termos da duração e da qualidade da sobrevida obtida por diferentes tipos de intervenções em saúde. Esse tipo de estudo é utilizado para comparar diferentes tratamentos, geralmente de alto custo, de impacto qualitativo e quantitativo, e pouco conhecido sobre a sobrevida de pacientes crônico. A realização dessas projeções e estimativas, além de outros pressupostos, é fruto da combinação de dados de diversas origens para construção de um modelo de análise econômica e agrega incertezas a seu resultado, que podem ser controladas por meio da variação desses parâmetros em análises de sensibilidade (ALEXANDRA; VELOSO, 2009; WHITEHEAD; ALI, 2010). Os economistas da saúde avançaram na proposta, que passa por utilizar uma versão do método formal de alocação de recursos, da ACE, geralmente designada de análise ACU, que usa os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), do inglês *quality-adjusted life-years* – QALY, como medida

de benefício (SHIELDS; ELVIDGE, 2020). Tanto ACE, quanto ACU têm resultados expressos em razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

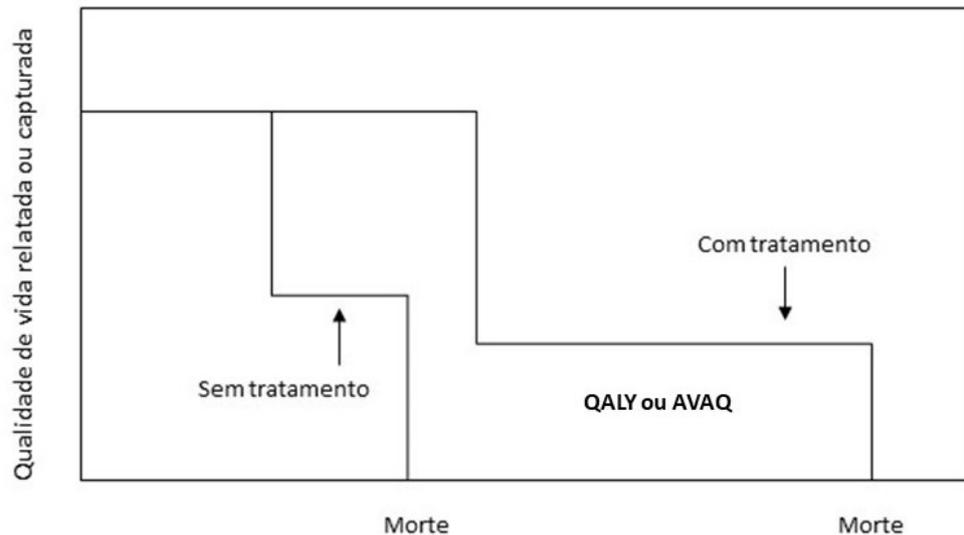
2.3.1 QALY ou AVAQ

Entre as medidas para avaliação de eficiência na alocação de recursos, destaca-se o QALY (WHITEHEAD; ALI, 2010). O conceito de QALY foi desenvolvido na década de 1970 e é um dos principais indicadores de saúde utilizado nos sistemas de saúde permitindo capturar simultaneamente ganhos com a redução da morbidade (ganhos em qualidade) e a redução da mortalidade (ganhos em quantidade), integrando-os em uma única medida, considerado assim o padrão-ouro para a tomada de decisão em uma análise de custo-efetividade ou custo-utilidade (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006).

As principais agências de países internacionais de ATS utilizam o QALY como um requisito para permitir a comparação de todos os ganhos em saúde, independentemente de quem os experimenta, referindo-se a isso como o princípio da maximização da saúde (ALEXANDRA; VELOSO, 2009). No entanto, o QALY pode ter diversas limitações, entre elas a ética, por exemplo enfatizando o fato de que todos os QALYs são considerados iguais, independentemente do paciente ou de fatores situacionais. No caso, um paciente com uma doença terminal, provavelmente terá maior benefício de um QALY quando comparado a um indivíduo sem uma doença terminal. Além disso, alguns críticos argumentam que um estado de saúde perfeito não torna necessariamente uma vida mais ou menos valiosa - por exemplo, não se pode supor que alguém que está preso a uma cadeira de rodas não possa viver como ou mais feliz do que alguém que não está e, subsequentemente, ser considerado com menor QALY. A dificuldade também envolve a noção de livre necessidade de realizar escolhas, que varia de indivíduo para indivíduo no que considera relevante para sua saúde. Outras limitações do QALY são as metodológicas, em particular, os valores atribuídos à qualidade de vida foram frequentemente desenvolvidos com amostras de tamanho pequeno e não representativo de uma situação específica. As métricas de utilidade não levam em conta fatores contextuais como a gravidade do estado de saúde inicial, prevalência de doenças, status de pais ou cuidadores, ou se uma população é marginalizada. Por fim, o QALY tem limitações em produzir resultados confiáveis e válidos entre categorias de doenças e não considera uma variedade de fatores contextuais, incluindo a especificidade de um programa, por exemplo os cuidados paliativos, de saúde mental e, na verdade, a expertise de médicos em contextos específicos de determinadas

áreas, como em doenças de final de vida, doenças raras e nos cuidados a determinados grupos, por exemplo, cuidados aos idosos (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006; PETTITT; RAZA; SMITH, 2016). A Figura 3 apresenta um exemplo de melhoria no QALY ou AVAQ referente a um tratamento. Nesses casos, as derivações e a utilização de outras metodologias, por exemplo pela análise de decisão por múltiplos critérios, pode gerar uma melhor preferência e entendimento sobre os fatores condicionantes de cada critério isolado e agregado que levaram à execução da tomada de decisão (CAMPOLINA *et al.*, 2017; HOEDEMAKERS *et al.*, 2022).

Figura 3 - Exemplo de melhoria no QALY ou AVAQ referente a um tratamento



Fonte: elaborada pelo autor (2022).

2.4 LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NO BRASIL

O conceito de “limiar” de custo-efetividade (do inglês *threshold*) foi proposto originalmente em 1973 por economistas da saúde. Ele é representado por uma razão entre um custo monetário, geralmente expresso em moedas nacionais, por exemplo, o real (R\$), no numerador, e uma medida de ganho em saúde no denominador. Esse valor deve ser comparado ao resultado de estudos de avaliação econômica por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para orientar as decisões de incorporação de tecnologias em sistemas de saúde. A intervenção deve ser incluída se a RCEI estiver abaixo do limite. Caso contrário, pode ser rejeitado (SOAREZ; NOVAES, 2017).

Os limiares de custo-efetividade sempre tiveram um papel importante como um conceito de ponte entre o mundo da pesquisa acadêmica e o mundo real da priorização da saúde. Alguns autores defendem que a definição de um limiar de custo-efetividade é primordial para a construção de um sistema de ATS transparente e eficiente (SANTOS *et al.*, 2018). Em 2021, o Ministério da Saúde lançou uma publicação sobre o assunto e, posteriormente, um relatório que teve origem nas discussões do Plenário da Conitec que decidiu pela adoção de um limiar explícito no Brasil, propondo um valor de 1 PIB per capita, ou R\$ 40.000 por QALY para 2022. Os limites são atualizados anualmente com base no PIB. Três metodologias constavam no relatório da Comissão enviado para consulta pública em agosto: precedentes, custo de oportunidade e fronteira de eficiência ou custo-efetividade. No entanto, a Conitec recomenda flexibilizar o limite de custo-efetividade em algumas situações como no atendimento de doenças pediátricas, doenças raras e populações socialmente vulneráveis, utilizando um novo limite de até 3 PIB per capita (BRASIL, 2022).

No entanto, nesse cenário de avaliação da custo-efetividade de uma tecnologia pela Conitec, em uma análise histórica tentando relacionar um padrão ou linha traçável entre os valores de RCEI com desfecho QALY, foi constatado que as recomendações feitas não foram grandemente influenciadas pelas avaliações econômicas, não conseguindo derivar um RCEI (INTERFARMA, 2022; SANTOS *et al.*, 2018). Essa informação evidencia uma alta complexidade na definição de um limiar de custo-efetividade que englobe todas essas decisões e, sendo assim, o perigo do mau uso está na possibilidade de atores, com interesses outros, manipularem os valores das razões de custo-efetividade nos estudos apresentados, o que poderia tornar a alocação de recursos ainda mais ineficiente. Além disso, aspectos metodológicos para definir a fronteira entre a utilidade do limiar explícito e o seu mau uso pode ser tênue (SOAREZ; NOVAES, 2017). O quadro técnico-científico capaz de produzir estudos e conduzir a avaliação da sua qualidade ainda é reduzido no nosso País. Assim, a principal crítica é que a definição desse valor é contextual-específica, dependendo da riqueza local, das características do sistema de saúde, da disponibilidade e da capacidade de pagar, bem como das preferências sociais.

2.5 VALORES E A ATS

Os valores podem se originar de uma variedade de fontes na ATS (FRANCIS, 2020; MARTINUS *et al.*, 2022). As derivações de valores da teoria clássica da ATS são aquelas provenientes da economia e da clínica, que podem ser definidos com o que pode ser informado

e plenamente pago por um novo medicamento baseado em: qualquer custo-salvo; grau de satisfação; anos de vida ganho; e melhora qualidade de vida ou morbimortalidade (ALEXANDRA; VELOSO, 2009; RIZVI *et al.*, 2020; VIANA; SILVA; ELIAS, 2007). Para responder a tais dimensões de valores, a ATS pode utilizar diferentes arsenais de ferramentas de captura. A exemplo, alguns marcos de valor, como a utilização do sistema GRADE, para avaliação da qualidade da evidência científica, e a de marcos de valores econômicos por meio de estudos da econômica da saúde e de impacto orçamentário (MORCHE *et al.*, 2020; SCHWINGSHACKL; RÜSCHEMEYER; MEERPOHL, 2021).

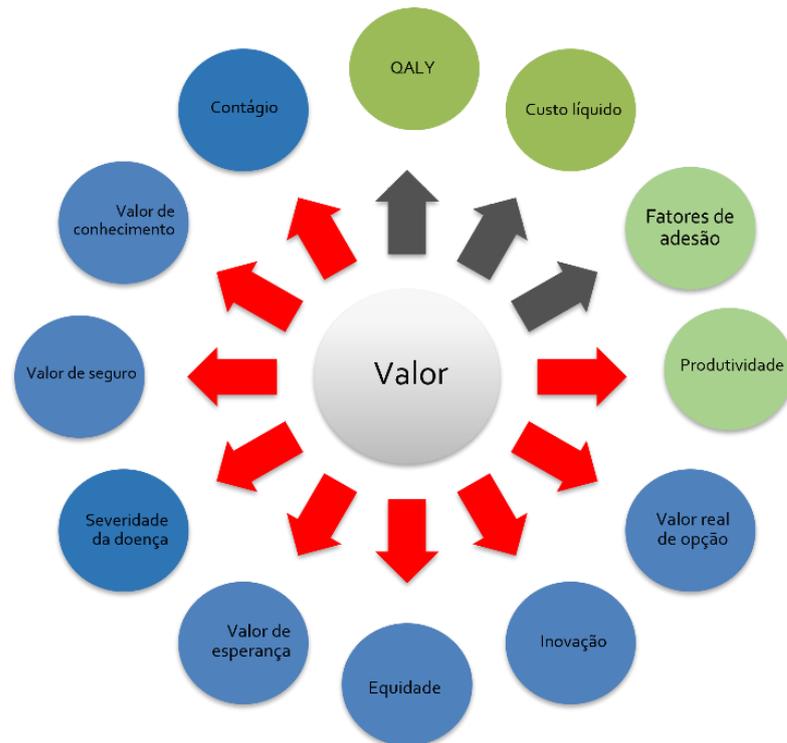
Entretanto, outros valores podem coexistir, como, por exemplo, os valores sociais, que são um tipo de declaração em que o valor é derivado de noções de preferência social, isto é, a partir de afirmações sobre como a sociedade acredita que o mundo deveria ser e refletem o conhecimento empírico (ou percepções) sobre as escolhas que os membros de uma determinada sociedade fazem (ou se percebem que fazem) (CHARLTON; WEALE, 2021). Desse modo, em uma sociedade, muitas vezes, o que é apresentado como valores sociais singulares pode frequentemente representar uma agregação de preferências individuais, ou as preferências de grupos dominantes, em vez de refletir a pluralidade de visões públicas (RAWLINS; CULYER, 2004). Além disso, na ATS derivam-se os valores políticos, que refletem a perspectiva particular de grupos específicos que também podem ser derivados das crenças ideológicas com interesse na definição de prioridades de saúde - como empresas farmacêuticas ou grupos sociais dominantes - alguns dos quais podem ser suficientemente poderosos para garantir que seus pontos de vista façam parte do processo de raciocínio na incorporação de tecnologias. Os valores políticos também podem variar amplamente entre as entidades, e apenas alguns deles se alinharão com as visões defendidas pela sociedade de forma mais ampla (CHARLTON; WEALE, 2021).

Apesar desses valores mencionados, nos últimos anos novos elementos vêm surgindo e sendo agregados de forma incerta e heterogênea nas tomadas de decisões em sistemas de saúde, especialmente em determinadas áreas, como na de doenças raras e oncologia. Segundo Lakdawalla *et al.*, (2018), entre os principais valores que podem ser imputados explicitamente ou implicitamente agregados em uma avaliação de medicamentos estão: 1) produtividade de trabalho: a produtividade pode ser incluída nas perspectivas para cálculos de custo incremental, apesar de gerar preocupações com a equidade. Considerando dois medicamentos que geram o mesmo ganho em saúde incremental e imaginando que um é prestado a uma população em idade economicamente ativa e o outro a aposentados, se a população em idade ativa experimenta

um aumento no tempo de trabalho, isso pode ser incluído como um elemento de valor; 2) fatores da adesão a um medicamento: a literatura sugere que a adesão ao tratamento não é incluída rotineiramente nas análises de custo-efetividade, sendo que se costuma presumir adesão perfeita ao determinar a eficácia clínica, ou presumem que a adesão no mundo real será semelhante à adesão no ensaio clínico ao avaliar o benefício. Muitas vezes esse valor não é mensurado devido à falta de dados rigorosos sobre a adesão (e eficácia) no mundo real; 3) valor de conhecimento como parte do diagnóstico: alguns tipos de diagnóstico podem prever a eficácia do tratamento com mais precisão, por exemplo, diagnósticos complementares que determinam se o genótipo de um paciente corresponde ao mecanismo de ação de uma terapia. Além disso, pode haver algum benefício psicológico para o paciente - no “valor de saber”, mesmo se não existe um tratamento ou intervenção que modifique o curso da doença; 4) valor da esperança: surge da evidência do valor de poder escolher entre tratamentos com um equilíbrio diferente de riscos e benefícios. Os autores destacam que existem inúmeros outros elementos de valor potencial – como equidade (além dos efeitos de gravidade da doença, especialmente em sistema de saúde com uma restrição orçamentária) e repercussões científicas ao país – que podem ter implicações e impactos nas tomadas de decisões, tanto individuais quanto coletivas (Figura 4) (LAKDAWALLA *et al.*, 2018; GARRISON *et al.*, 2020).

Desse modo, ao explorar e articular o raciocínio subjacente à tomada de decisão, os definidores de prioridades (e seus críticos) podem julgar ser útil recorrer a essa linguagem para descrever claramente a base sobre a qual repousam os valores essenciais da tomada de decisão de incorporação de tecnologias em saúde, mesmo que, muitas vezes, capturados de forma arbitrária ou incerta.

Figura 4 - Elementos de valor relacionado às incertezas



Legenda: círculos verdes = elementos centrais de valor utilizados na maioria dos sistemas de saúde; círculos verde-claro = elementos de valor comuns usados de forma consciente e inconsistente; círculos azul-escuro = potenciais novos elementos de valor ainda não reconhecidos ou manejados; linha azul = elementos de valor considerados pela perspectiva do pagador; e linha vermelha = elementos de valor incluídos na perspectiva social.
Fonte: Lakdawalla *et al.* (2018).

2.6 INCERTEZAS PRESENTES NA ATS

A versão de Knight de incerteza é provavelmente a mais citada na literatura. O próprio Knight afirma ter sido o primeiro a enfatizar a diferença conceitual entre risco e incerteza (KNIGHT, 1921). De fato, a importância de sua teoria deriva dessa distinção em que o risco é considerado como uma probabilidade mensurável e a incerteza como uma situação expressa por valores indeterminados e não quantificáveis, isto é, refere-se a uma situação de “probabilidade numericamente imensurável” (ANDRADE, 2011). Seu significado varia de acordo com o contexto disciplinar em que a incerteza está sendo explorada (TERRA; GOUDARD, 2018).

A incerteza tem sido amplamente definida como a qualidade normal, determinante ou não, de uma declaração ou reclamação de conhecimento (CALNAN, 2021). Portanto, a incerteza é um atributo do conhecimento, não da realidade. Nesses casos, quando as circunstâncias futuras pertinentes forem desconhecidas ou, pelo menos, bastante incertas, formular prognósticos ou modelagem não é tarefa trivial (ANDRADE, 2011). Subjacente a

todas essas interpretações está a ideia de que nosso conhecimento sobre algumas situações futuras é falível e contingente ou limitado. A análise da incerteza se depara com a investigação da natureza epistemológica do conhecimento e sua relação com a melhor forma de manejar ou conduzir essas incertezas no mundo real (MOUSAVI; GIGERENZER, 2014). Se não possuímos o reconhecimento, então não somos capazes de identificá-las. Nesse caso, o conhecimento probabilístico não pode orientar com segurança as decisões, nem proporcionar uma previsão acurada por meio de julgamentos. Há dificuldades práticas quando se faz inferências e julgamentos baseados em conhecimento contingente e falível. Isso significa que nem somos totalmente ignorantes, nem completamente bem informados, mas que, em vez disso, temos algum conhecimento limitado e imperfeito (falível e contingente) dos vários contextos de decisão em que nos vemos imersos (ANDRADE, 2011).

Algumas dessas diferentes formas de incertezas no âmbito da saúde, enfrentadas pelos médicos nas tomadas de decisão clínica, estão bem documentadas e são os dois principais tipos de incertezas mais bem conhecidos: a ambiguidade na escolha de um tratamento para o paciente e a incerteza epistêmica que se apresenta na ausência de conhecimento sobre o estado futuro de saúde do indivíduo (BROWN; RYAN; HARRIS, 2014; CALNAN, 1984). Para lidar com elas é necessário melhorar ou aumentar o conhecimento (BROWN; RYAN; HARRIS, 2014; CALNAN, 1984; PEREIRA, 2010; SILVA; SILVA; PEREIRA, 2017).

Entretanto, os tipos de incertezas que se manifestam no racionamento ou nas decisões no estabelecimento de prioridades em sistemas de saúde são menos reconhecidos. Entre as principais categorias de incertezas que foram documentadas, pode-se destacar três camadas de incertezas relacionadas às avaliações tecnológicas que culminaram na incorporação de medicamentos de alto preço no *National Health Service* (NHS) (CALNAN; HASHEM; BROWN, 2017). No nível mais básico, encontra-se o domínio da incerteza epistêmica - relacionada à não existência de conhecimentos científicos acerca da condição de saúde da população demandada, ou seja, à falta de conhecimento a respeito do fenômeno. A segunda camada de incerteza é processual - envolvendo os vários métodos e abordagens possíveis para modelar as vastas evidências que podem ser consideradas e os resultados contestáveis e conflitantes associados a eles. Essa complexidade pode excluir qualquer noção de racionalidade e encoraja estratégias de confusão sobre a eficácia de certos métodos de investigação para fornecer conhecimento sobre as condições de saúde. Nesse cenário de incertezas, várias técnicas podem ser aplicadas para sua diminuição e sua propagação, tais como análise de sensibilidade, a utilização de banco de dados por meio de amostragens relacionadas a modelos matemáticos

para estimativa dos dados (PEREIRA, 2010). No entanto, de uma forma geral, os fenômenos naturais apresentam comportamento tão complexo que os modelos matemáticos detalhados não conseguem reproduzir, com exatidão, os processos naturais; a esse fenômeno está relacionado à incerteza aleatória. A terceira camada de incerteza é interpessoal ou relacional - relacionada à competência e aos motivos daqueles que fornecem evidências e/ou recomendações dentro do processo. A incerteza pode existir devido a perspectivas conflitantes e conhecimentos relativos de uma série de colaboradores, por exemplo, pacientes especialistas, representantes da indústria e devido aos interesses que certos indivíduos têm no resultado do processo de tomada de decisão (BROWN; CALNAN, 2013; CALNAN; HASHEM; BROWN, 2017).

Alguns autores, como Jens Zinn, abordam como várias estratégias diferentes são usadas nas tomadas de decisões visando superar as incertezas, incluindo estratégias racionais (calculativas e probabilísticas) e não racionais (crença, esperança, fé e evasão) (ZINN, 2008). Pelo menos dois processos socialmente construídos podem ser aplicados para lidar com camadas de incertezas na ATS: confiança no sistema de conhecimento científico por meio da utilização de abordagem para modelar a maximização da saúde; e a confiança nos valores sociais e profissionais julgando a confiabilidade das intenções, da integridade e das competências dos indivíduos envolvidos no processo da ATS (CALNAN; HASHEM; BROWN, 2017). Para alguns autores, a base normativa para a tomada de decisões em muitas agências de ATS serve, em muitos casos, somente como uma função útil para auxiliar os decisores a responderem de forma pragmática a circunstâncias eticamente e politicamente complexas ou incertas (CALNAN, 2021; CALNAN; HASHEM; BROWN, 2017).

A nível internacional, um crescente corpo de literatura vem estudando a influência desses elementos na ATS, encontrando cada vez mais um escopo maior de inconsistências no uso de evidências científicas e elementos informais ou “contextuais” em determinadas decisões de saúde (CALNAN, 2021). Assim, os resultados das tomadas das decisões em muitas agências podem ser vistos, não raro, como “pragmáticos” ou “racionalmente limitados”, devido às limitações não claras nessas séries de processos e papéis dos atores dentro das agências de ATS (BROWN; CALNAN, 2013).

3 PROBLEMA DE INVESTIGAÇÃO

Agências de ATS em todo o mundo continuam a evoluir em seus processos de trabalho para uma tomada de decisão mais bem informada. No entanto, pesquisas recentes têm demonstrado que, nos últimos anos, sinais explícitos de que as tomadas de decisões sob influência dominante dos critérios baseados em custo-efetividade para alocação de recursos, descritos como centrais nos marcos regulatórios normativos das agência de ATS, não conseguiria responder como única proposta metodológica para a tomada de decisão racional (ANGELIS; KANAVOS, 2017; CHARLTON *et al.*, 2017; MASON; DRUMMOND, 2009). Resultados da literatura sugerem que os potenciais ganhos de saúde fornecidos pelo QALY para a maximização da saúde, parecem ser insuficientes como indicativo do valor da tecnologia, sob diferentes pontos de vista individuais e do sistema de saúde (ALEXANDRA; VELOSO, 2009). Assim, novos marcos de valor regulatórios estão sendo criados e utilizados nas tomadas de decisões nos sistemas de saúde (JOMMI, 2018). A experiência internacional destaca essas novas experiências que são refletidas por meio dos acordos de partilha de risco (APR), na busca da responsabilidade em relação aos benefícios e custos do medicamento nos sistemas de saúde (HAUEGEN, 2015), o estabelecimento de fundos de saúde em países desenvolvidos para alocação de recursos de medicamentos “inovadores”, frequentemente considerados com dados imaturos e sem critérios de custo-efetividade (COHEN, 2017; STAFINSKI *et al.*, 2022), e a criação de programas de acesso acelerado colaborativo para a entrada antecipada de novos medicamentos nos sistemas de saúde em áreas prioritárias (VOLLMER *et al.*, 2019).

Assim, ao abordar tais decisões políticas de prioridades em saúde, os gestores podem ser guiados por uma série de fundamentos sobrepostos e com implicações distintas para atender às condições de legitimidade da tomada de decisão visando promover maior inclusividade e transparência (CHARLTON; WEALE, 2021). Isso implica que algumas intervenções com benefícios sociais positivos, conforme informado pelas preferências dos indivíduos e pelo contexto, podem ter prioridade para o uso no sistema de saúde (VALLEJO-TORRES *et al.*, 2016). Em particular, isso ocorre devido aos cuidados de saúde ser um setor sensível e fonte de discussão ética e moral (BRASIL, 2009). Nesse contexto, muitos colaboradores argumentam que os julgamentos de valor e as incertezas dessas decisões não devem ser negados, mas sim tornados transparentes e bem informados para justificar a tomada de decisão como legítima a todas as partes interessadas (RAWLINS; CULYER, 2004; TIMMINS; APPLEBY; RAWLINS, 2016).

A falta de orientação sobre como lidar com esses valores e incertezas na tomada de decisão tem representado uma lacuna de conhecimento em muitas agências e tem apontado para outra questão: onde e como surgem os juízos de valor nas tomadas de decisões da ATS. Antecipar e reconhecer os julgamentos de valor e as incertezas é uma pré-condição para gerenciá-los e o impacto na decisão, isto é, a disposição de uma agência ATS de aceitar um nível de risco mais elevado e decidir com base em evidências incertas é uma consideração fundamental a todas as partes interessadas, particularmente o público, os profissionais de saúde, os fabricantes da tecnologia e os formuladores de políticas (TROWMAN; POWERS; OLLENDORF, 2021).

Nesse sentido, esse conhecimento entre as evidências normativas ou tecnicamente mensuráveis que interagem de maneiras complexas com a evidência empírica dos julgamentos na tomada de decisão, é pouco explorado e não uniforme, ou seja, diferentes “valores” e “incertezas” estão sendo incorporados implicitamente ou mesmo negligenciados pelos atores nas tomadas de decisões em uma ATS (CALNAN; HASHEM; BROWN, 2017; DE FOLTER *et al.*, 2018; CHARLTON, 2019). Sem a consciência desses elementos, pode-se refletir a crença de que é possível tomar uma decisão baseada em questões unicamente positivistas no campo da ATS, de modo transparente, sem o papel dos juízos de valor e sem incertezas. Essa temática precisa ser pensada em sua complexidade, pois provoca resultados na ação e na qualidade do acesso a tecnologias e serviços à população, além de comprometer a legitimidade das agências ao longo dos anos.

Atualmente, no Brasil, faltam pesquisas para identificar e descrever quais os elementos de valores e incertezas que a Conitec vem enfrentando e reconhecendo como importantes no cenário de avaliação de medicamentos de alto preço e como os atores lidam subjacentes a essas decisões. A pesquisa de instituições-chave, como a Conitec, é importante para, especialmente, aprimorar novas ferramentas de trabalho, visando priorização de novos processos e modelos explícitos de forma sistemática, técnica e transparente. Fortemente, essa visão e apoio às decisões em saúde tomadas leva a uma forma oportuna para desenvolver estruturas organizacionais e serviços que atendam às necessidades de saúde do país, que reduzam as desigualdades e conservem recursos, levando a melhores condições de saúde e a um desenvolvimento sustentável, além de gerar confiança do público nas decisões tomadas pela Conitec.

4 OBJETIVO GERAL

O objetivo consiste em analisar a Conitec compreendendo os valores e as incertezas que existem, são percebidas e manejadas no processo de avaliação para incorporação de medicamentos de alto preço no sistema de saúde brasileiro.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar as políticas farmacêuticas adotadas no Brasil e na Inglaterra, identificando medidas e mecanismos de acesso e sustentabilidade dos sistemas de saúde relacionadas aos medicamentos de alto preço;
- b) Identificar e comparar os critérios consensualizados internacionalmente e utilizados pelas agências Conitec e Nice nos pareceres de avaliações de medicamentos de alto preço para doenças raras;
- c) Formular um modelo conceitual dos fatores de influência que modularam as recomendações de medicamentos na Conitec para o SUS de 2011 a 2021;
- d) Identificar os fatores intervenientes de operacionalização da Conitec nas tomadas de decisões para incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS.

5 PERCURSSO METODOLÓGICO

Este trabalho foi formulado a partir de um modelo longitudinal e prospectivo em que foi utilizada a abordagem de métodos mistos. Creswell e Plano Clark (2011) definem métodos mistos como um procedimento para coletar, analisar e combinar técnicas quantitativas e qualitativas no mesmo projeto de estudo. Uma questão chave que justifica a abordagem multimétodo é que as interações entre essas metodologias oferecem melhores oportunidades analíticas de compreensão do fenômeno estudado (PARANHOS, 2016). Detalhadamente, a estrutura de cada etapa do trabalho contou com as seções:

- I. A primeira etapa envolveu uma revisão narrativa da literatura, comparando as políticas farmacêuticas nacionais e internacionais entre o Brasil e a Inglaterra. Na primeira parte do trabalho foram propostas duas dimensões de análise: uma delas busca a síntese do estado do conhecimento (estado da arte), propondo compreender o sentido e a finalidade das políticas concebidas e executadas pelo Estado, possibilitando o compartilhamento de experiências adotadas em distintos países; a outra propõe apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas para melhoria da gestão, a fim de propor reformas baseadas em evidências nos sistemas de saúde. Com isso, tem-se a finalidade de construir bases conceituais que auxiliem na adoção de políticas públicas ou reformas em contextos econômicos/sociais diferentes;
- II. Em um segundo momento foi proposto um estudo de caso comparativo a partir de uma matriz de análise padronizada da rede Europeia de ATS. A análise se concentra especificamente na comparação dos produtos, ou seja, nos relatórios de incorporação de medicamentos de alto preço para doenças raras produzidos pela Conitec no Brasil e pelo NICE na Inglaterra, destacando quais os elementos técnicos decisórios que justificaram a incorporação desses medicamentos nos dois sistemas de saúde universais;
- III. A terceira etapa envolveu a estruturação de um modelo conceitual, por meio de revisão da literatura, caracterizando e reconhecendo os fatores substancialmente influentes que modularam as recomendações de medicamentos realizados de 2011

a 2021 pela Conitec. Esses elementos, frequentemente encontrados em suas recomendações, requerem melhor reconhecimento como forma de contribuição oportuna no momento para validação das normas de trabalho da Comissão.

- IV. Por fim a quarta e última etapa envolveu um estudo de análise qualitativa, o qual se concentrou na análise das gravações das reuniões do plenário da Conitec e na análise documental, envolvendo medicamentos de alto preço na área de doenças raras. O intuito foi a compreensão e interpretação dos sentidos que os sujeitos elaboram em seus discursos e a combinação de tais sentidos face às incertezas e valores que foram reconhecidas e manejadas nos processos de tomada de decisão da Comissão.

CAPÍTULO I - *STATUS QUO*:
**POLÍTICAS FARMACÊUTICAS PARA ACESSO A MEDICAMENTOS DE ALTO
PREÇO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE INGLATERRA E BRASIL**

ARTIGO PULICADO EM PERIÓDICO PRODUTO DO CAPÍTULO I
REVISTA SAÚDE EM DEBATE

Título: Pharmaceutical policies for gaining access to high-priced medicines: a comparative analysis between England and Brazil

Tipo: Artigo de revisão

Idioma: Inglês

Autores: Geison Vicente, Michael Calnan, Norberto Rech e Silvana Nair Leite

Doi: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202213422>

Link: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/6NMkjjzKgWpSNzGcjHP34V3f/?lang=en>

Abstract: Although the National Health Service (NHS) and the Unified Health System (SUS) are systems with similar universal principles, they can show different political measure patterns in the pharmaceutical field. This paper aimed to provide a comparative analysis of pharmaceutical policies highlighting strategies to guarantee access and sustainability to High-Price Medicines (HPMs) in Brazil and England. We performed an integrative literature review in electronic databases, supplemented by grey literature searched on governmental platforms (laws, decrees, ordinances, and resolutions). A total of Forty-seven articles and seven policies were selected and categorized for analysis. The results showed that both countries apply distinct policies to ensure access to HPMs, among them, policies to define price and reimbursement and actions to regulate the use inside the system. Also, these countries apply distinct policies to their sustainability as local partnerships for product development in Brazil and confidential managed agreements with multinational industries in the England. In conclusion, despite similarities in principles, these countries have been proposing and applying distinct pharmaceutical policies to maintain access and ensure the sustainability of their health systems.

Keywords: Health policy. Technology. High-Cost. Public health.

6 CAPÍTULO I: *STATUS QUO*: POLÍTICAS FARMACÊUTICAS PARA ACESSO A MEDICAMENTOS DE ALTO PREÇO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE INGLATERRA E BRASIL.

Resumo: Introdução: o Brasil e a Inglaterra são países com mesma tipologia de sistema de saúde. No entanto, em relação às políticas podem diferir na promoção do acesso aos medicamentos considerados de alto preço (MAP). O objetivo do estudo é fornecer uma análise comparativa relacionada às políticas, destacando estratégias governamentais e as repercussões na garantia do acesso aos MAP. **Métodos:** foi realizada uma revisão crítica da literatura nas bases de dados (Embase, Pubmed, Lilacs, Scopus, Web of Science e SciELO) compreendendo o período de 2009-2019, complementada por uma revisão estruturada das respectivas políticas do Brasil e Inglaterra, com base nas plataformas governamentais (leis e diretrizes). As publicações consideradas elegíveis descreviam as estratégias governamentais aplicadas nos países e os efeitos e repercussões dessas políticas discutidas na literatura. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as intervenções políticas foram categorizadas em pré, peri e pós-registro. **Resultados:** o total de 7 leis e diretrizes e 47 artigos foram selecionados para revisão. No Brasil e na Inglaterra, os MAP (entre eles para doenças autoimunes, doenças raras e oncologia) estavam limitados a serviços especializados. Os governos influenciam o acesso a esses medicamentos por meio de políticas de intervenção direta e indireta no mercado. Políticas de pré-registro dos medicamentos (como atividades de monitoramento do horizonte tecnológico), peri-registro (como referência externa de preços, limitação do lucro das indústrias e taxa de retorno e Avaliação de Tecnologias em Saúde) e pós-registro (critérios de uso e registros de acompanhamento, programas para grupos específicos (como oncologia), licença compulsória e parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDP), bem como acesso acelerado colaborativo) estão entre as principais medidas políticas adotadas pelos países para a sustentabilidade dos sistemas de saúde e para garantir o acesso a esses medicamentos. No entanto, até então os países propõem distintas medidas políticas e frequentemente encontram consequências indesejadas e efeitos colaterais imprevistos das medidas aplicadas. **Conclusão:** políticas distintas de garantia do acesso aos MAP são propostas e aplicadas pelos países, apesar da mesma tipologia de sistema de saúde. Há a necessidade de reforma regulatória de iniciativa global, visando reduzir os preços dos medicamentos e salvaguardar o acesso equitativo a medicamentos inovadores.

Palavras-chave: Acesso a medicamentos. Medicamentos de alto preço. Medicina altamente especializada. Políticas de saúde.

6.1 INTRODUÇÃO

Melhorar o acesso a medicamentos é um componente essencial de qualquer política em serviços de saúde e uma das principais prioridades dos governos, exigindo estratégias nacionais abrangentes (HALABI, 2018). Segundo a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), nos países de baixa e média renda os medicamentos representam de 20% a 60% dos gastos em saúde, em comparação com 18% nos países de alta renda (WHO, 2015). O aumento do orçamento alocado aos medicamentos está associado a vários determinantes, como o crescimento da demanda por assistência médica devido ao envelhecimento demográfico da população, a prevalência de doenças crônicas, os novos medicamentos patenteados e o número de tecnologias disponíveis com preços cada vez mais elevados (DIELEMAN *et al.*, 2017).

O resumo mais abrangente no *National Health Service* (NHS), sistema de saúde público da Inglaterra, demonstra que os gastos com medicamentos aumentaram de £13,0 bilhões, em 2010/11, para £17,4 bilhões, em 2016/17 - um crescimento médio de 5% por ano e um total de 32,1% nesse período. Consequentemente, a parcela dos gastos com medicamentos relacionados aos cuidados hospitalares cresceu de 32,1% para 47,6% (EWBANK, 2018). No Brasil, os gastos com medicamentos também têm aumentado e, entre 2010 e 2016, o impacto financeiro aumentou de 4,9 bilhões para 6,6 bilhões de reais em medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica (CEAF), excluindo os gastos com medicamentos oncológicos (VIEIRA, 2018). No setor oncológico, de 2008 a 2020, de todos procedimentos clínicos ofertados pelo SUS, aqueles relacionados à oncologia também tiveram um aumento significativo de gastos, passando de 15% para 17%, em relação ao gasto total com saúde (GOMES *et al.*, 2021).

Diferentes padrões de acesso aos MAP entre países estão inter-relacionados, como em nível de sistema de saúde, regional/hospitalar e a nível individual ou do paciente (WAHLSTER *et al.*, 2015). E, embora estudos comparativos sobre políticas farmacêuticas tenham sido realizados entre países Europeus, há uma escassez na literatura de análises entre países de renda média e baixa *versus* países de alta renda, como Brasil e Inglaterra, respectivamente. Embora o NHS e SUS sejam sistemas de saúde com princípios universais semelhantes, a análise de suas diferenças e semelhanças é importante para se entender o processo de definição de políticas em diferentes países, visando o enfrentamento dos desafios para manter sistemas universais sustentáveis. Como semelhança, pode-se destacar que ambos os sistemas enfrentam desafios

em termos de financiamento. No entanto, embora o sistema inglês não tenha sofrido mudanças estruturais em seu financiamento fiscal, a incorporação de preceitos baseados na concorrência, originários do mercado, resultou em mudanças nos níveis ambulatorial e hospitalar (FERREIRA; MENDES, 2018). No caso brasileiro, o SUS enfrentou mudanças sistemáticas nos marcos legais, com conseqüente redução de seu financiamento e, conseqüentemente, na provisão de serviços de saúde (DE SOUZA *et al.*, 2019). Além disso, o sistema de saúde Inglês está entre os melhores sistemas de saúde universais do mundo no quesito acesso (FULLMAN *et al.*, 2018). Isso, portanto, apoia a necessidade de estudos comparativos que avaliem seus setores e políticas.

Desse modo, o objetivo é fornecer uma análise comparativa das políticas relacionadas ao Brasil e Inglaterra, com base em uma revisão crítica da literatura associada à análise documental, destacando mecanismos, ações ou estratégias governamentais para garantir o acesso equitativo aos MAP. Especificadamente, os objetivos foram: (i) comparar medidas políticas aplicáveis ao acesso e à garantia de sustentabilidade do sistema de saúde; e (ii) propor revisão de processos e/ou políticas aos tomadores de decisão que planejam reformas nos sistemas de saúde.

6.2 METODOLOGIA

6.2.1 Definição de acesso

O acesso é um conceito importante na pesquisa em políticas e serviços de saúde. No entanto, o conceito tem sido ambíguo e utilizado de várias maneiras por pesquisadores e formuladores de políticas. O conceito apresentado neste estudo, refere-se a uma medida ampla que resume um conjunto de políticas interconectadas entre o paciente e o sistema de saúde. Com base na estrutura escolhida, esta revisão inclui fatores e resultados que podem afetar a disponibilidade ou acessibilidade de medicamentos no sistema de saúde (PENCHANSKY; THOMAS, 1981).

6.2.2 Definição de medicamentos de alto preço

Devido à sua natureza, a decisão inicial de prescrever MAP em ambos os países é frequentemente tomada no atendimento secundário ou terciário, geralmente em serviços

especializados (BAINES, 2018; ROVER *et al.*, 2016). Na Inglaterra, os MAP são frequentemente definidos por média ou unidade, referidos no caso em que o preço do medicamento resulta em uma razão de custo-efetividade incremental alta (RCEI, ou ICER – *incremental cost-effectiveness ratio*) por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ou um alto volume de prescrição no sistema de saúde. O custo mais alto por QALY está associado a valores acima de £ 20000 a £ 30000 e, para medicamentos em patologias com um prognóstico particularmente ruim (final da vida), um ICER mais alto é definido até £ 50000 por QALY. Recentemente, também um novo limite de £ 100000/QALY foi definido para o caso de medicamentos para doenças raras (BAINES, 2018; VOGLER; ZIMMERMANN; BABAR, 2017).

No Brasil, os MAP são definidos como novos medicamentos com alto impacto econômico em valor unitário ou aqueles que, em caso de doença crônica, estão associados a alto custo a longo prazo. Entre esses medicamentos estão aqueles alocados no CEAF, que são financiados pelo governo federal (BRANDÃO *et al.*, 2011). Além disso, geralmente, esses medicamentos também estão disponíveis ou são prescritos em cuidados terciários de alta complexidade, como em centros de oncologia ou centros especializados de doenças raras, em que seu financiamento, da mesma forma, é de responsabilidade da esfera federal (AQUINO; NOVARETTI, 2015; PAHO, 2010; ROVER *et al.*, 2016).

6.2.3 Fontes de informação e estratégias de pesquisa

Uma revisão de integrativa da literatura, associada à análise das políticas, foi realizada com a finalidade de mapear as principais políticas e publicações envolvidas para garantir o acesso aos MAP e sustentabilidade ao sistema de saúde no Brasil e na Inglaterra. As bases de dados incluídas foram Embase, Pubmed, Lilacs, Scopus, Web of Science e SciELO. Usando as palavras-chave selecionadas em inglês, português ou espanhol (Quadro 1), foram selecionadas publicações compreendidas entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2019. Esta pesquisa foi complementada com documentos das citações das referências (citação *snowballing*). As plataformas governamentais foram consultadas para obter documentos (publicações governamentais, leis ou diretrizes) que refletissem o trabalho escolhido na primeira parte, buscando confirmar e esclarecer a política envolvida na análise.

Inicialmente, os artigos recuperados foram selecionados por título e resumo. Os estudos foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão (Quadro 2), ou seja, com

base na apresentação ou não de informações referentes aos critérios usados pelos países para acessar os MAP, tais como: variáveis organizacionais de utilização, estratégias de cobertura, autorização, precificação e impactos do acesso dos MAP no respectivo país.

Quadro 1 - Estratégia e sintaxe de pesquisa por banco de dados

Base de dados e palavras-chave
Embase: ('health care policy':ti,ab,kw OR policy:ti,ab,kw) AND england:ti,ab,kw OR brazil:ti,ab,kw) AND medicine:ti,ab,kw OR drugs:ti,ab,kw OR pharmaceuticals:ti,ab,kw) AND access:ti,ab,kw OR accessibility:ti,ab,kw) AND reimbursement:ti,ab,kw AND pricing:ti,ab,kw AND funding:ti,ab,kw AND [2009-2019]/py
Medline: ("High cost" medicine*/drug*) OR ("High price" medicine*/drug*) OR ("High priced" medicine*/drug*) OR (Expensive medicine*/drug*) AND ("England"[Mesh]) OR ("Brazil"[Mesh]) AND (Policy*[Mesh]) OR (Health Policy*)
Scopus: ("High cost" medicine*/drug*) OR ("High price" medicine*/drug*) OR ("High priced" medicine*/drug*) OR (Expensive medicine*/drug*) AND ("England") OR ("Brazil") AND ("Policy*") OR ("Health Policy*")
Lilacs: Policy OR Health Policy OR Política de saúde OR Políticas de saúde OR Política nacional de saúde OR Políticas nacionais de saúde OR Política de salud OR Políticas de salud OR Política nacional de salud OR Políticas nacionales de salud AND medicamento* OR medicine* AND custo OR preço OR precio OR costo OR precio AND Brazil OR Brasil OR England OR Inglaterra
Web of science: ("High cost" medicine*/drug*) OR ("High price" medicine*/drug*) OR ("High priced" medicine*/drug*) AND ("England") OR ("Brazil") AND ("Policy*") OR ("Health Policy*")
Scielo: Policy OR Health Policy OR Política de saúde OR Políticas de saúde OR Política nacional de saúde OR Políticas nacionais de saúde OR Política de salud OR Políticas de salud OR Política nacional de salud OR Políticas nacionales de salud AND medicamento* OR medicine* AND custo OR preço OR precio OR costo OR precio

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Quadro 2 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos

N.	Grupos	Critério de inclusão
1.	Ano de publicação	2009 – 2019
2.	Países	Brasil e Inglaterra
4.	Tipo de publicação	Artigos originais, revisões, comentários e opiniões
5.	Linguagem	Inglês, Português e Espanhol
N.	-	Critério de exclusão
1.		Não descrever nenhuma legislação, regulamentação, política específica de saúde ou mecanismo relacionado a medicamentos de alto preço nos países Brasil e Inglaterra

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

6.2.4 Seleção de estudos, extração e análise de dados

Uma estrutura da OMS para localizar e examinar intervenções políticas, considerando o ciclo de vida dos medicamentos, foi utilizada para extração de dados dos estudos. O modelo divide as intervenções em políticas de acordo com o ciclo de vida do medicamento em pré-registro, peri-registro e pós-registro (OMS, 2015). As principais atividades políticas de pré-registro que o modelo inclui são o monitoramento do horizonte tecnológico e planejamento do orçamento; como atividades peri-registro, entre elas consta a avaliação do papel e valor de novos medicamentos por meio de metodologias de ATS, bem como a implementação dos acordos de compartilhamento de risco. Por fim, atividades pós-registro, incluem a avaliação da eficácia e segurança de novos medicamentos na prática clínica de rotina por meio de registros, bem como a prescrição de acordo com as diretrizes do sistema de saúde.

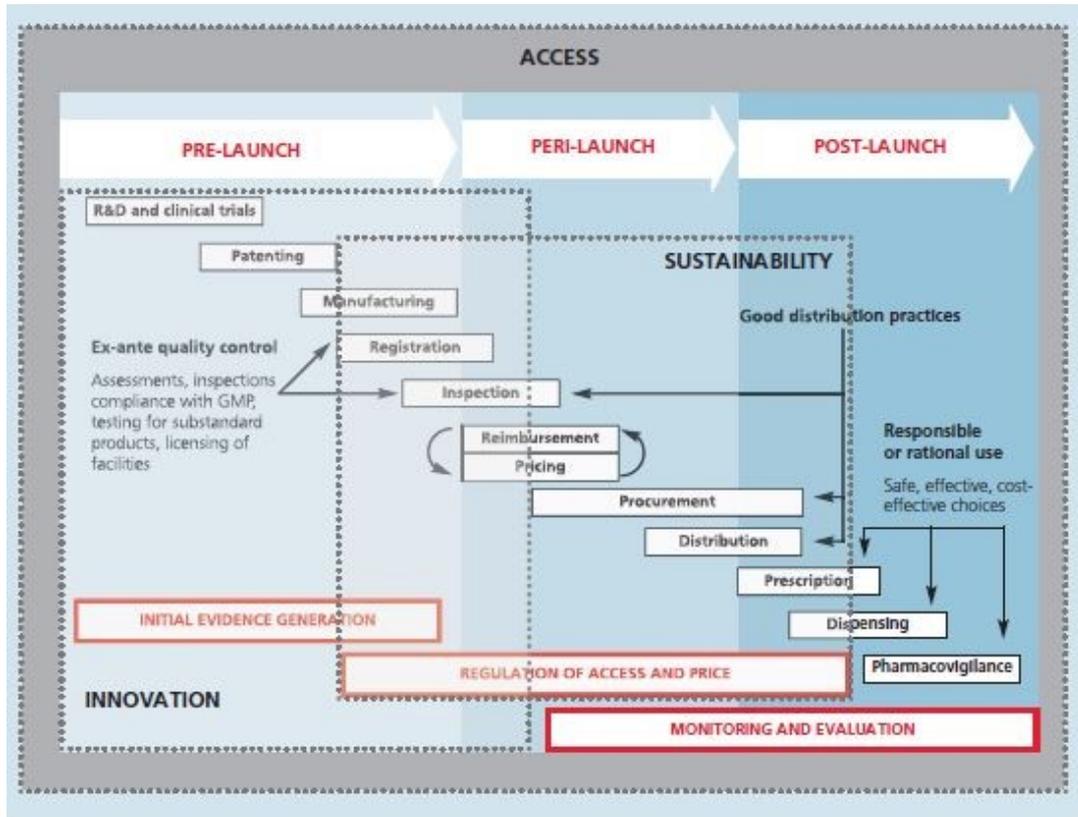
Cada pesquisador comparou e extraiu dados e discutiu quaisquer discrepâncias com outros pesquisadores quando necessário. As informações extraídas incluíram nome do autor e ano da publicação, período, periódico, objetivos, métodos, resultados encontrados. Os dados foram resumidos por meio de síntese narrativa, explicando, avaliando e comparando políticas e seus resultados relatados de acordo com a categorização de cada política aplicada nesses países (Quadro 3 e Figura 5).

Quadro 3 - Categorias de análises a partir dos resultados

Categorias	Subcategorias
<i>Pré-registro</i>	Atividades de monitoramento do horizonte tecnológico
<i>Peri-registro</i>	Autorização de mercado Regulamentação de preços Políticas de reembolso (ATS) Análises farmacoeconômicas Preço baseado em Valor Análise de Decisão de Múltiplos Critérios Contratos de entrada gerenciada
<i>Pós-registro</i>	Políticas para medicamentos para doenças raras Políticas para medicamentos oncológicos Política de licenciamento e desenvolvimento produtivo local Acesso Acelerado Colaborativo

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Figura 5 - Medidas políticas que podem ser aplicadas durante o ciclo de vida de medicamentos de alto preço



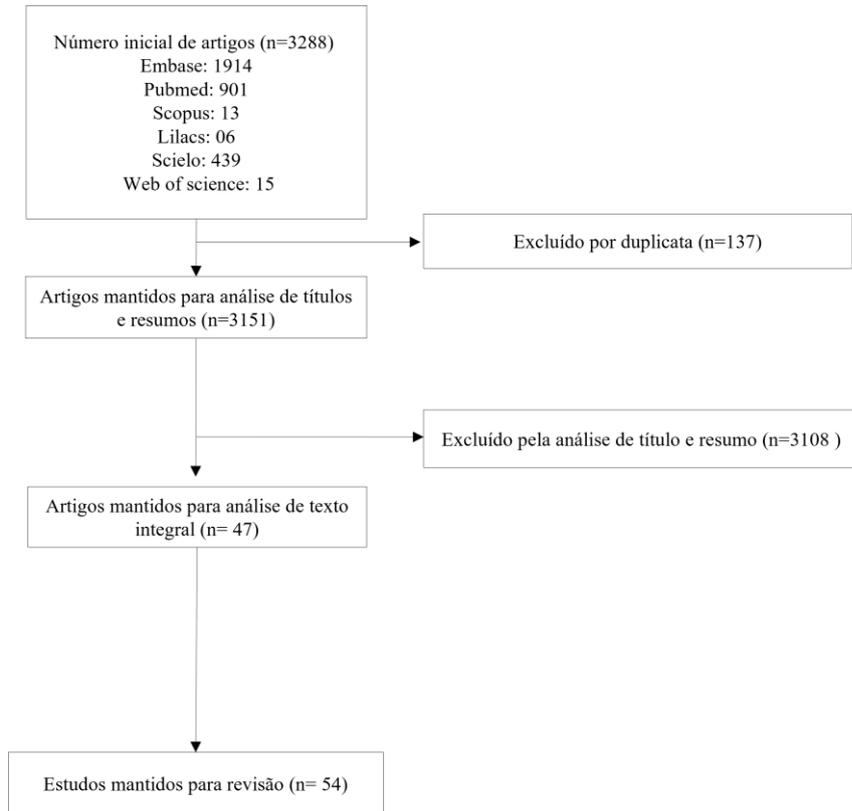
Fonte: OMS, 2015.

6.3 RESULTADOS

6.3.1 Pesquisa por resultados e estudos incluídos

As pesquisas em todos os bancos de dados identificaram 3288 artigos. Após foi realizada a exclusão por duplicata e por título e resumo por não contemplarem a relevância do tema ou por não contemplarem os países específicos. Associada com a busca nas bases de dados, uma análise documental foi realizada em sites brasileiros e ingleses, incluindo 7 documentos (leis ou diretrizes) vigentes nos países. Um total de 54 artigos e documentos (leis ou diretrizes) foram selecionados na presente revisão. Uma representação esquemática da estratégia de busca foi incluída na Figura 6. Os temas foram considerados no contexto das intervenções políticas adotadas pela OMS e, portanto, uma visão geral desses mecanismos é detalhada no Quadro 4. A divisão organizacional regulatória dos países é apresentada no Quadro 5.

Figura 6 - Fluxograma referente às etapas da seleção dos estudos na revisão integrativa



Fonte: elaborada pelo autor (2022).

Quadro 4 - Políticas instituídas ou em implementação identificadas na literatura existente no Brasil e na Inglaterra (2009-2019).

Política	Definição	Brasil	Inglaterra
Referência de preços externa	Prática de usar o (s) preço (s) de um medicamento em vários países, a fim de obter uma referência para fins de definir ou negociar o preço de um medicamento em um determinado país.	Sim	Não
Limitação de lucro	Regulamentação da taxa de retorno para empresas e um limite geral de gastos com medicamentos de marca durante a vigência do contrato.	Não	Sim
Avaliação de Tecnologias em Saúde	Portagem utilizada para avaliar o uso de novos medicamentos, a fim de considerar a segurança, eficácia, efetividade, variáveis organizacionais, implicações econômicas, bem como as consequências sociais e os aspectos legais e éticos.	Sim	Sim
Análise de Decisão de Múltiplos Critérios	Extensão da teoria da decisão que suporta tomadores de decisão que têm vários objetivos (possivelmente conflitantes), decompondo-os em critérios-chave. A ADMC não substitui o julgamento, mas identifica, coleta e estrutura as informações exigidas por aqueles que fazem julgamentos para apoiar o processo deliberativo.	Não	Não
Limiar econômico da saúde	Uma ferramenta para definir o limite entre custos e benefícios. A análise mais frequente é o custo-utilidade ou custo-efetividade, definindo um ICER por QALY ou desfecho natural, respectivamente.	Não	Sim

Monitoramento do horizonte tecnológico	Realização de atividades em todas as etapas do ciclo de medicamentos para identificação de novas tecnologias emergentes de saúde com uso potencial para prever possíveis impactos no sistema de saúde.	Sim	Sim
Preço baseado em valor	Processo pelo qual a precificação do medicamento é regulada de acordo com seu agregado de valor terapêutico, dependendo fortemente do contexto do país (população, resultados, preços, renda e nível de regulamentação), bem como das necessidades econômicas e culturais de tal país.	Não	Sim
Pagamento por performance	Os prestadores de serviço são os responsáveis por resultado em saúde - sendo estabelecido um limite que indica se um tratamento foi bem-sucedido ou não, para então receber a remuneração.	Não	Sim
Contratos de entrada gerenciada	Contrato de financiamento e / ou compartilhamento de risco entre governo e fabricantes para gerenciar a entrada no sistema de saúde com possível diminuição do alto impacto orçamentário (descontos de preço ou dose gratuitas) e incerteza da eficácia (compartilhamento de risco com base em desfechos).	Não	Sim
Acesso acelerado ou acelerado	Uma articulação intersetorial (indústria, setor público, academia, pacientes) com o objetivo de identificar prioridades-chave e desenvolver uma estrutura sustentável para a adoção de inovações, simplificando o processo de desenvolvimento e aprovação, preços, avaliação e regulamentação comercial	Não	Sim
Política de desenvolvimento produtivo	Transferência de propriedade intelectual formalizada durante anos específicos para desenvolver o medicamento em indústrias públicas sem reivindicação de ordem patentária.	Sim	Não

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

Quadro 5 - Divisões administrativas e órgãos regulatórios do Brasil e da Inglaterra

País	Tipologia de Sistema	Entrada no mercado	Precificação	ATS
Inglaterra	Universal	EMA/MRHA	PPRS	NICE
Brasil	Universal	ANVISA	CMED	CONITEC

Legenda: EMA = Agência Europeia de Medicamentos; MRHA = Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde; ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; PPRS = Esquema de Regulação de Preços Farmacêuticos; Conitec = Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS; e NICE = *National Institute for Health Care*.

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

6.3.2 Tipologia do sistema de saúde

A partir do Departamento de Saúde, na Inglaterra, e do Ministério da Saúde, no Brasil, órgãos centrais responsáveis pela definição das políticas de saúde em cada um desses países, ocorrem as estratégias para um serviço prestado por meio de um sistema público universal formulado com base na reordenação de uma rede de serviços a nível nacional. Nesses países, as constituições garantem o direito à saúde e, por meio da carga tributária progressiva geral, também garantem um serviço com coordenação de cuidados primários e especializados abrangentes, baseado nas necessidades clínicas e não na capacidade de pagamento (BRASIL, 1988; ENGLAND, 2015). No entanto, ambos os países possuem a prestação do cuidado à saúde dividido entre uma mistura de iniciativa pública e privada (DUNCAN *et al.*, 2015).

A iniciativa universal à saúde na Inglaterra remonta a 1948 e, após 70 anos de construção, com muitas reformas e rearranjos, alguns órgãos foram criados e desempenham atualmente um papel central no sistema de saúde da Inglaterra. Representado como um órgão não departamental executivo, projetado pelo decreto *Health and Social Care Act 2012*, o NHS England foi desenhado para possuir uma ampla gama de funções estatutárias, tais como: a supervisão do orçamento, o planejamento, a entrega e a compra de serviços pelos Grupos de Comissionamento Clínico (CCGs) na Inglaterra, entre outras funções (FERRY; MURPHY; GLENNON, 2018). Especificadamente, os CCGs são grupos estatutários do NHS liderados clinicamente e responsáveis pelo planejamento e comissionamento da assistência à saúde para sua área local em serviços, que abrangem a atenção primária e secundária, incluindo atendimento de urgência e emergência, hospitais públicos eletivos, serviços de saúde mental, entre outros (DUNCAN *et al.*, 2015). Em 2019, existiam 191 CCGs na Inglaterra responsáveis por aproximadamente 2/3 do orçamento total do Serviço Nacional de Saúde (SNS) (cerca de £ 79,9 bilhões em 2019/20) (UNITED KINGDON, 2019).

Desde a fundação do NHS, em 1948, os clínicos gerais (do inglês *general practice* (GP)) são os pivôs de um sistema de atenção primária que oferece a grande maioria dos cuidados de saúde diários, considerados praticantes independentes dentro do sistema estatal. As práticas gerais são, de fato, pequenas empresas, mas, ao mesmo tempo, são geralmente consideradas como serviços públicos de excelência pelas comunidades locais às quais servem. Os GPs não apenas prestam atendimento, mas também são a rota pela qual os pacientes devem passar para acessar os cuidados hospitalares. Outro marco importante foi em 2001, com a Lei de Saúde e Assistência Social, que impôs a todas as organizações do NHS o envolvimento de

pacientes e do público no planejamento de serviços, propondo as mudanças neles e decisões que afetam a operação fundamental das iniquidades de saúde da Inglaterra (BARNES; COELHO, 2009).

O Brasil possui um dos maiores sistemas de saúde públicos do mundo. No cenário brasileiro, o direito à saúde foi instituído no artigo 198 da Constituição Federal de 1988 e, por meio do SUS, continua sendo uma das principais conquistas da redemocratização da sociedade brasileira (LIMA; CARVALHO; COELI, 2018). A espelho do NHS, o sistema de saúde brasileiro, que celebra mais de 30 anos desde que foi implementado, segue princípios de acesso universal, cobertura abrangente, equidade, descentralização e participação social. O modelo institucional proposto pressupõe uma articulação estreita, materializada por meio de instâncias inter gestoras de representação, negociação e acordos a níveis tripartite, bipartite e regionais. Para promover processos de instalação e estruturação das múltiplas redes de atenção à saúde no SUS, o sistema possui uma transferência federal direta para a governança das esferas estadual e municipal, com o objetivo de promover as ações e serviços abrangentes na atenção primária, secundária e terciária (MONTEKIO; MEDINA; AQUINO, 2011). A participação social tem desempenhado um papel central definido por lei, realizada por meio dos conselhos e conferências de saúde que visam discutir novas tomadas de decisão na área a partir da incorporação de diferentes membros representativos e segmentos da sociedade brasileira (BARNES; COELHO, 2009).

6.3.3 Políticas pré-registro

6.3.3.1 Atividades de monitoramento do horizonte tecnológico

A Inglaterra tem mais de uma década de experiência em monitoramento de horizonte tecnológico e faz parte da *EuroScan International Network* (Euroscan). O *English National Horizon Scanning Center* (NHSC) fornece aos tomadores de decisão um aviso prévio de dois a três anos antes do registro de um produto (medicamento) no serviço de saúde inglês (PACKER; FUNG; STEVENS, 2012). Frequentemente, a pesquisa começa de 24 a 36 meses antes da autorização de entrada no mercado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), incluindo o fornecimento de dados ao governo local ou aos contribuintes sobre as descobertas dos estudos da Fase II e dos estudos em andamento da Fase III, com dados mais completos próximo da autorização de comercialização (GODMAN *et al.*, 2018). Uma revisão retrospectiva, realizada

com resultados da última década do NHSC, demonstrou um valor preditivo positivo em termos de acurácia, na identificação e filtragem para novos medicamentos de provável significado para serviços de saúde e/ou para os pacientes. No entanto, o estudo também destacou a importância de restringir os critérios de filtragem para aumentar a eficiência do NHSC, devido à taxa de falso negativo de 60% encontrada (PACKER; FUNG; STEVENS, 2012).

O Brasil implementou o processo de monitoramento do horizonte tecnológico em 2008, com a criação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Atualmente, a atribuição legal das atividades no nível federal pertence à Conitec e a abordagem metodológica adotada é a descrita pela *EuroScan*. Gomes *et al.* (2009) examinaram as principais repercussões geradas pelo monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil, demonstrando que os produtos desenvolvidos (relatórios internos/externos) têm objetivos importantes na construção de argumentos de defesa em casos de judicialização da saúde. Um dos relatórios internos produzidos no Brasil foi solicitado pela Rede de Avaliações de Tecnologias em Saúde para as Américas (RedETSA), demonstrando a relevância internacional dos produtos produzidos pelo monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil. O sistema de monitoramento do horizonte tecnológico mostrou-se relevante e possui seu papel importante como ferramenta para as tomadas de decisões, visando informar os gestores da saúde e prover redução de riscos ao sistema (GOMES *et al.*, 2019).

6.3.4 Políticas peri-registro

6.3.4.1 Autorização de entrada no mercado

A situação atual no Reino Unido é de incertezas. Até a saída do Reino Unido da União Europeia (UE), todos os MAP seguiam o processo obrigatório de avaliação central conduzido pela EMA, estabelecido pela Diretiva 2001/83 e pelo Regulamento n. 726/2004. Dentro da agência europeia o *Comitê de Medicamentos para Uso Humano* e o *Comitê de Medicamentos Órfãos* são os responsáveis pela avaliação dos MAP. As regras formais são seguidas também pela agência local da Inglaterra, que trabalhava concomitantemente em conformidade a legislação da União Europeia (UE) em ações de importação, distribuição, venda e suprimento, além de rotulagem, publicidade e farmacovigilância dos medicamentos. No entanto, com o Brexit, a agência local ficará responsável também pelas autorizações de todos os medicamentos de entrada no Reino Unido. No geral, os critérios ainda seriam baseados nos atuais critérios da

UE, sendo que a exclusividade de mercado (monopólio) para MAP começará na data da autorização no Reino Unido ou na UE, o que ocorrer primeiro. O governo analisará toda a demanda dentro de dois anos após o Brexit, a fim de garantir a competitividade e avaliar a complexidade do processo desenvolvido (EUROPA, 2012; 2000).

No Brasil, criada em 1999 pela Lei n. 9.782, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é a responsável pela aprovação e supervisão da entrada de medicamentos no mercado brasileiro (BRASIL, 2001). A agência é administrativa- e financeiramente independente e está vinculada ao Ministério da Saúde, que regulamenta o registro de produtos no mercado brasileiro e o complexo industrial da saúde. A concessão de patentes para medicamentos depende do consentimento prévio da Anvisa, que criou a Coordenação de Defesa Intelectual para implementar exames de pedidos de patentes farmacêuticas, levando em consideração a avaliação dos requisitos de patenteabilidade. A Anvisa também trabalha em coordenação com o Instituto de Patentes (Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI)), sendo papel da Anvisa garantir um exame restrito de critérios de patente para evitar conceder patentes secundárias e monopólios impróprios a medicamentos (BABAR, 2017).

6.3.4.2 Precificação

Na Inglaterra, a regulamentação do preço dos medicamentos ocorre por abordagens regulatórias *versus* força de mercado. Em 2014, foi proposto um esquema voluntário de precificação e acesso aos medicamentos de marca, sendo o sucessor do Esquema de Regulação de Preços Farmacêuticos (PPRS). O acordo voluntário ocorre em cooperação com o Secretário de Estado da Saúde, a Associação da Indústria Farmacêutica Britânica e a NHS Inglaterra. A maioria das grandes empresas participa do PPRS e dois mecanismos, especialmente, são úteis para controlar os gastos: a regulação da taxa de retorno das empresas e um limite geral para os gastos do NHS em medicamentos de marca. Se os lucros excederem um percentual acordado após as negociações, as empresas deverão reduzir os preços, adiar os aumentos ou reembolsar o excesso ao Departamento de Saúde (ABPI, 2018). Paralelamente a esse esquema voluntário, existe um esquema estatutário para medicamentos de marca com empresas que não são signatárias do esquema voluntário. No lugar da definição do limite, o esquema exigirá que os fabricantes paguem uma porcentagem de suas vendas ao NHS - inicialmente fixado em 7,8% (VOGLER; ZIMMERMANN; BABAR, 2017; VOGLER; ZIMMERMANN; DE JONCHEERE, 2016).

Em 2003, o Brasil estabeleceu a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial responsável diretamente pelo controle dos preços dos medicamentos, regulando os mesmos por três segmentos de mercado: preço de fábrica, preços máximos ao consumidor e preço máximo de venda ao governo. Os medicamentos são avaliados para determinar se eles fornecem vantagem terapêutica comprovada sobre os medicamentos existentes para a mesma indicação terapêutica. A CMED possui seis categorias diferentes para estabelecer os preços. Geralmente, os MAP podem ser classificados na categoria I que indicam que um medicamento oferece uma vantagem comprovada em termos de eficácia, preço ou diminuição dos efeitos colaterais (BABAR, 2017). Se os medicamentos analisados apresentarem alguma vantagem terapêutica, a abordagem utilizada para definição de preço será o preço de referência externa (PRE), seguindo o menor preço definido dentre nove países (Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia e Portugal). Além disso, anualmente o governo aprova uma métrica para aumentar os preços dos medicamentos, incluindo a inflação e a concorrência nivelada de cada produto, definindo o preço dos medicamentos em cada categoria (BANGALEE; SULEMAN, 2018).

Recentemente, um estudo de Ferrario e Kanavos (2015), realizado nos Estados-Membros da União Europeia, sobre MAP (abiraterona, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir, disoproxil, fingolimode, linagliptina e sofosbuvir), demonstrou que eles são lançados em diferentes momentos no tempo, com atrasos de 3 até 5 anos entre os países da União Europeia. Esses atrasos no lançamento ocorrem particularmente em países de média e baixa renda ou em pequenos mercados (FERRARIO; KANAVOS, 2015). Os resultados do estudo estão alinhados com pesquisas anteriores que sugerem que as indústrias farmacêuticas vêm aplicando uma estratégia para atrasar o lançamento de medicamentos à luz do uso generalizado da política de PRE. Os autores sugerem que se os formuladores de políticas pretendem aplicar a política de preços do PRE para fins de contenção de custos, recomenda-se a realização de revisões contínuas dos preços ao longo dos anos, visto que essa tem se tornado uma política problemática (VOGLER; SCHNEIDER; ZIMMERMANN, 2019).

6.3.4.3 Agências regulatórias e seus processos de trabalho

Na Inglaterra, o NICE foi estabelecido em 1999, como uma instância reguladora do acesso aos medicamentos, possuindo diferentes programas de avaliação, dependendo da tecnologia avaliada (por exemplo, avaliação simples, múltipla ou de tecnologias altamente

especializadas). Atualmente, o NICE possui o trabalho voltado à melhoria dos processos visando aumentar o envolvimento das partes interessadas e sua transparência. Cowles *et al.* (2017) demonstram que é difícil determinar se as diferenças nos programas ou metodologias de avaliação do NICE têm um impacto significativo na eficiência dos gastos do NHS, mas podem levar à alocação ineficiente desses recursos.

Um estudo comparou as recomendações de ATS da Inglaterra com os outros órgãos de ATS da Europa e demonstrou como vários fatores podem influenciar o processo de tomada de decisão da ATS e resultar em recomendações conflitantes, mesmo os órgãos compartilhando algumas semelhanças, como o foco na eficácia clínica e na relação custo-efetividade (CE). As diferenças nas recomendações podem ser consideradas devido a uma abordagem organizacional da percepção de risco e ao comparador escolhido. Exemplos de recomendações negativas estão vinculados a incertezas relacionadas a fatores como CE, escolha do comparador, benefício clínico, segurança, desenho do estudo e prazo de submissão (ALLEN *et al.*, 2017). Chabot e Rocchi (2014) revisaram e compararam as recomendações de medicamentos na área oncológica da Inglaterra e mostraram uma extensa variação na taxa de recomendações positivas (um intervalo de 48%). Os dados de sobrevida não eram obrigatórios para uma recomendação positiva e a sobrevida livre de progressão foi considerada aceitável em alguns casos. Considerando que a maioria dos medicamentos forneceu um benefício clínico aceitável, o critério de CE foi deixado como o critério mais comum para uma recomendação negativa (CHABOT; ROCCHI, 2014).

No Brasil, os princípios e mecanismos operacionais relacionados à avaliação de novas tecnologias em saúde se enquadram no âmbito da Conitec. Um estudo realizado por Silva e Elias demonstrou uma debilidade do sistema de ATS brasileiro, apresentando uma série de fatores como (recursos insuficientes, impacto de decisões judiciais, forte dependência de tecnologias estrangeiras e processos e planejamento regionais incipientes de ATS) que tornam o cenário complexo (SILVA; ELIAS, 2019). Um exemplo de algumas das disparidades existentes no Brasil que resultaram em uma distribuição substancial e desequilibrada de recursos, foi demonstrado em um estudo realizado pelo Ministério da Saúde que apontou que os gastos per capita em MAP são substancialmente mais altos em comparação com o total per capita de gastos com saúde à época (BRANDÃO *et al.*, 2011). Nesse sentido, Kuchenbecker e Polanczyk propõem que são necessárias medidas relacionadas à governança que promovessem a institucionalização da ATS brasileira contribuindo como uma melhor ferramenta para a tomada de decisões no Brasil (KUCHENBECKER; POLANCZYK, 2012).

6.3.4.4 *Análises farmacoeconômicas e limites econômicos*

A avaliação econômica da saúde tem um papel fundamental nas recomendações do NICE. O debate sobre o alinhamento dos métodos do NICE com a economia neoclássica tem sido proeminente no desenvolvimento contínuo da política de “preço baseado em valor”. A inaceitabilidade política de algumas decisões levou a um financiamento especial para tecnologias não recomendadas pelo NICE, e isso inclui acordos para a maioria dos MAP, como o esquema de compartilhamento de risco de medicamentos para esclerose múltipla, bem como acordos especiais para tecnologias ligadas ao fim da vida e medicamentos implementados pelo *Cancer Drugs Fund* (CDF). Desde 2009, os esquemas de acesso a pacientes tornaram possíveis reduções de preços, o que permite que os medicamentos atendam aos limites de CE do NICE. Como resultado, o NHS negou poucas tecnologias com base no CE nos últimos anos (RAFTERY, 2014). No entanto, em uma comparação realizada por Schwarzer *et al.* (2015), entre países de alta, média e baixa renda, as evidências sugerem a existência de um limite explícito de CE na Inglaterra - na ordem de £ 20.000 a 30.000 por QALY e na avaliação de medicamentos até o final da vida útil um ICER de até £ 50.000 por QALY (SCHWARZER *et al.*, 2015).

No Brasil, existem limiares implícitos identificados que representam o produto interno bruto (PIB) per capita inferior a $3 \times$ (US\$ 11.000 a 25.000). Somente o Brasil parece usar um método baseado no PIB, de acordo com a abordagem da OMS. No entanto, Elias e Araujo (2014) demonstram o Brasil como um país sem tradição na produção e uso de estudos econômicos para orientar a tomada de decisão no sistema público de saúde. A política de ciência, tecnologia e inovação exigiu o fomento de pesquisas aplicadas para incentivar a aplicação de métodos que empregam análises econômicas de CE para orientar a incorporação de tecnologias no SUS. Embora tenha havido progresso no sistema brasileiro de ATS, ainda há espaço para melhorias, especificamente em termos de critérios de priorização e de um processo mais explícito e transparente sobre como as análises econômicas lidam com parâmetros de incerteza (como no caso de doenças raras) (ELIAS; ARAÚJO, 2014).

6.3.4.5 *Preço baseado em valor*

Na Inglaterra, a introdução do preço baseado em valor (PBV) foi planejada para o início de 2014, definindo que “o preço” que garante que os benefícios esperados para a saúde

[de uma nova tecnologia] exceda a saúde prevista para ser deslocada de outras partes do NHS, devido ao seu custo adicional. Assim, o preço se baseia na análise da CE e na definição de um limite de ICER além do qual um novo medicamento não é financiado ou selecionado na lista de medicamentos. No entanto, a PBV se mostrou difícil de implementar, especialmente em áreas terapêuticas onde não há tratamento alternativo com doenças debilitantes e com risco de vida, como oncologia ou doenças raras, e para essas doenças novas abordagens foram feitas, como compartilhamento de risco, o pagamento por desempenho ou preços baseados em resultados (VOGLER *et al.*, 2017).

Um estudo comparativo de Angelis, Lange e Kanavos (2018) examinou a avaliação de valor para novos medicamentos em oito países europeus, incluindo a Inglaterra. O estudo identificou que todos os países avaliam o mesmo tipo de evidência. No entanto, os critérios e resultados específicos utilizados, o nível de evidência exigido (alto ou baixo) e a maneira como eles são incorporados varia entre os países. A incorporação de “julgamentos de valor social” adicionais além da avaliação clínica e econômica pode ajudar a explicar a heterogeneidade nas recomendações nas tomadas de decisões. Procedimentos de avaliação mais abrangentes e sistemáticos, caracterizados por maior transparência, em termos de seleção de critérios de avaliação, sua importância e intensidade de uso, podem levar a tomadas de decisão mais racionais baseadas em evidências, possivelmente melhorando a eficiência na alocação de recursos, além de aumentar a confiança do público e justiça (ANGELIS; LANGE; KANAVOS, 2018).

Em países como o Brasil, a tendência de avaliar o valor está especialmente ligada à esfera federal. A Conitec é o órgão responsável por definir o valor de novos medicamentos, bem como a avaliação clínica e econômica para estabelecer limites de CE. Outras abordagens projetadas para as agências reguladoras incluem preços de referência internacional, descontos por volume central e abatimentos ou incentivos fiscais, que não estão necessariamente conectados ao valor para as várias partes interessadas (pacientes *versus* sistema de saúde). No entanto, essas decisões tendem a enfrentar forte impacto na resistência orçamentária e pública, e esses limites não foram estabelecidos, principalmente devido à variação socioeconômica. Uma nova maneira de definir o valor das novas tecnologias é aumentar a cooperação entre as autoridades da América Latina, ou seja, cooperação internacional, conceituando as percepções dos principais interessados sobre suas experiências, oportunidades e barreiras à implementação de preços baseados em valor (MEJÍA *et al.*, 2018).

6.3.4.6 *Análise de decisão por múltiplos critérios*

O NICE já está usando abordagens de análise de decisão de múltiplos critérios (ADMC). O grau de necessidade clínica não atendida (ou seja, carga da doença) é um critério formal na tomada de decisões em saúde para doenças raras; e a gravidade, a novidade clínica e a conveniência para os pacientes (natureza inovadora da tecnologia), ou benefícios mais amplos para a sociedade (isto é, objetivos não relacionados à saúde para o NHS), têm sido frequentemente percebidos como considerações importantes de valor para os tomadores de decisão, contribuindo para o debate sobre a alocação eficiente de recursos, transparente na Inglaterra (ANGELIS; KANAVOS, 2017).

O Brasil não adotou explicitamente um modelo de ADMC como o NICE, que utiliza essa abordagem para algumas doenças. Consequentemente, não foram encontrados estudos com resultados relacionados ao Brasil. No entanto, a revisão da literatura considerou um estudo de caso conduzido por Campolina *et al.* (2017), para o erlotinibe utilizado no tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas. Os autores sugeriram facilitar a aplicação da técnica para fornecer clareza sobre quais critérios são relevantes, a importância atribuída a cada um e como usar essas informações em uma estrutura para avaliar as alternativas disponíveis. Ao fazer isso, mesmo que a conclusão de uma recomendação não seja alterada, o método pode auxiliar no aumento da consistência, na transparência e na legitimidade das decisões (CAMPOLINA *et al.*, 2017).

6.3.4.7 *Contratos de entrada gerenciada*

Para vários MAP, acordos especiais foram criados como acordos de entrada gerenciada (do inglês *management agreements* (MEA)) ou como esquema de acesso ao paciente (PAS) na Inglaterra, realizados entre o fabricante e o pagador público. A Inglaterra possui cerca de 210 acordos, tais como esquema de resposta baseado no paciente, descontos em medicamentos, início de tratamento financiado pelo fabricante e outros. O número de MEAs pode ser subestimado, porque muitos contratos, principalmente os financeiros (descontos), não são públicos. Ferrario e Kanavos (2015) concluem que a aplicação do MEA é heterogênea em alguns países, incluindo a Inglaterra, que utiliza principalmente descontos e doses gratuitas para influenciar os preços. As características específicas do sistema de saúde relacionadas à governança (o escopo da política do MEA) explicam algumas das variações identificadas entre

os países europeus (FERRARIO; KANAVOS, 2015). Na análise realizada por Pauwels *et al.* (2017), os resultados mostraram que a aplicação do MEA difere nos países europeus e em diferentes indicações para o mesmo medicamento. Na Inglaterra, são utilizados predominantemente descontos e estoques gratuitos. Os acordos com base financeira prevalecem nos países europeus devido à sua simplicidade, quando em comparação com os acordos baseados no desempenho do medicamento (PAUWELS *et al.*, 2017). No entanto, segundo Jarosławski e Toumi (2011), esses esquemas são conduzidos pelo NICE e abordam a incerteza em torno dos MAP relacionado ao CE. Conclui-se, portanto, haver a necessidade de um processo mais transparente que possa ser necessário para proteger contra um impacto perverso dos acordos no preço de referência internacional que utiliza preços de tabela em vez do custo real de compra de medicamentos em que o NHS incorre (JAROSLAWSKI; TOUMI, 2011).

Em abril de 2019, o Ministério da Saúde assinou uma decisão para a incorporação do nusinersena no Brasil. O medicamento é a tecnologia mais cara já incorporada pelo SUS e é usado para atrofia muscular espinhal. A incorporação foi descrita como um marco na tomada de decisões sobre novas tecnologias no SUS, possibilitadas por meio de um acordo de compartilhamento de riscos. No entanto, devido à apresentação de duas recomendações com decisões divergentes da Conitec (2018/2019), sem adição de novas evidências ou redução de preço para justificar a mudança de decisão, bem como os elementos constituintes do acordo de compartilhamento de risco, a incorporação trouxe problemas de transparência e responsabilização, bem como riscos no processo de institucionalização da ATS, o que resultou em não institucionalização dessa modalidade de contrato no momento (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019).

6.3.5 Políticas pós-registro

6.3.5.1 Disponibilidade no sistema de saúde (políticas organizacionais)

Na Inglaterra, os serviços secundários de atendimento especializado são críticos para acessar os MAP (BAINES, 2018). Os medicamentos fornecidos nos hospitais são acessados e comprados com base no pagamento por resultado ou por desempenho - onde é estabelecido um limite que indica se um tratamento foi bem-sucedido ou não. Um estudo de Mathes *et al.* (2019) descreve que é incerto se o pagamento por desempenho (P4P) (Inglaterra), em comparação com pagamentos baseados em captação sem P4P para hospitais (Brasil), tem impacto nos resultados

dos pacientes, na qualidade do atendimento, na equidade ou nos recursos. Entre as iniciativas políticas mais importantes implementadas na Inglaterra, como as ações de apoio ligadas aos planos do governo, está a introdução do Comissionamento para Qualidade e Inovação (CQUIN). O CQUIN é uma das primeiras ações ligadas à racionalização dos MAP usados e compras nos hospitais do NHS para definir prioridades e melhorar a relação custo-benefício, reduzindo as variações injustificadas dos gastos dos MAP (BAINES, 2018; EWBANK, 2018).

No Brasil, a Política Nacional Farmacêutica começou a implementar uma forte expansão e ordenação do acesso aos MAP. O Ministério da Saúde é responsável, em grande parte, por ações de financiamento e garantia de acesso por meio de Autorização para Custos com Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) diretamente a hospitais ou por distribuição centralizada direta pelo Ministério da Saúde (ACURCIO *et al.*, 2009; DA COSTA *et al.*, 2015). Segundo Rover *et al.* (2016), o acesso aos MAP havia melhorado no Brasil. No entanto, alguns problemas ainda são conhecidos, como a burocracia que limita o acesso e os requisitos impostos nos protocolos que aumentam a demanda por exames e serviços especializados de saúde, o que, muitas vezes, excede a capacidade da rede de serviços de saúde. Esses pressupostos geraram, muitas vezes, a busca por outros meios de acesso, como a judicialização da saúde (ROVER *et al.*, 2016).

6.3.5.2 Políticas para doenças raras

A designação da EMA (Regulamento (CE) n. 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999) ajudou a aprovar no mercado novas terapias para doenças raras na Europa (EUROPEAN PARLIAMENT, 1999). No entanto, a autorização não reflete maior acesso a esses medicamentos apesar de todos implementarem padrões semelhantes para a autorização de entrada dessas terapias nos países (BLANKART; STARGARDT; SCHREYÖGG, 2011). A falta de acesso ocorre devido ao alto custo da terapia, à falta de evidência relacionada à eficácia e à segurança e a variabilidade no valor social atribuído a essas terapias. No entanto, no Reino Unido, mais pacientes podem acessar medicamentos para doenças raras em tempo relativamente menor em comparação com outros países europeus (DETIČEK; LOCATELLI; KOS, 2018). Nas configurações da organização, o CCG é responsável por doenças com uma incidência de menos de 400 casos, fornecendo em nível regional serviços específicos. Um número muito pequeno de serviços altamente especializados

é fornecido em unidades hospitalares em toda a Inglaterra e os medicamentos geralmente são dispensados nas farmácias dos hospitais.

Um estudo realizado por Gammi *et al.* (2015) identificou seis categorias de instrumentos de regulamentação e política para permitir o acesso de pacientes em 35 países, tais como: políticas nacionais de medicamentos órfãos, designação de medicamentos órfãos, autorização de comercialização, incentivos, exclusividade de marketing e preços e reembolso. Preços altos e evidências insuficientes geralmente limitam os medicamentos para doenças raras a cumprirem a definição de CE em uma ATS tradicional, pois a maioria dos países utiliza diferentes tipos de MEAs para acessar esses medicamentos (GAMMIE; LU; BABAR, 2015).

No Brasil, a política de Atenção Integral a Doenças Raras no SUS foi introduzida em 2014 (BRASIL, 2014). O Brasil adotou a definição de doenças raras, como aquelas com ocorrências de até 65 em 100.000 pessoas. Na política foram definidos dois eixos principais: doenças raras genéticas e não genéticas. O plano anual de ação e aquisição e financiamento de medicamentos foram definidos pelo MS. Atualmente, 46 CPTG cobertas pelo SUS oferecem a dispensação de cuidados e medicamentos garantida em unidades especializadas (hospitais) ou por meio de programas ministeriais, como o CEAF (SCHWARTZ *et al.*, 2014). No entanto, alguns tratamentos não são cobertos oficialmente pelo governo brasileiro e pacientes com acesso socioeconômico a advogados recebem tratamento após recurso aos tribunais, o que gera grandes conflitos éticos sobre o acesso a medicamentos em um contexto de poucos recursos (BOY *et al.*, 2011). Desse modo, apesar das dificuldades em estabelecer uma política de saúde para cada doença rara, é possível criar modelos racionais para lidar com esse crescente desafio sobre o papel da ATS na tomada de decisão para doenças raras no Brasil, com abordagens integradas que combinam aspectos de (bio) ética, direito, ciências da saúde e economia (SCHWARTZ *et al.*, 2014; SOUZA *et al.*, 2010).

6.3.5.3 Política de medicamentos oncológicos

Entre os países europeus com a menor taxa de reembolso de medicamentos licenciados para câncer, a Inglaterra aparece com 38% dos 48 medicamentos licenciados em um estudo realizado por Cheema *et al.* (2012), sendo o argumento mais aceito na causa da rejeição a falta de CE. Em 2011, para superar esse preceito e aumentar o acesso a medicamentos inovadores, o CDF foi estabelecido como fonte de financiamento para a maioria dos medicamentos que não se apresentavam como custo-efetivos. Muitos MEAs foram feitos entre empresas e o NHS a

fim de atingir o CE durante a coleta de dados adicionais de eficácia e segurança. Entre março de 2000 e outubro de 2017, 783 recomendações foram publicadas e a taxa geral de aprovação de todas as tecnologias foi de 81% (513 de 634 recomendações) (DILLON; LANDELLS, 2018). No entanto, de acordo com Aggarwal *et al.* (2017), não há indicação de que fundos substanciais alocados a esse programa tenham trazido benefícios significativos aos pacientes. Em 2016, foi proposta uma reforma clara do CDF, que em breve terá um impacto no acesso e nos gastos com MAP (AGGARWAL *et al.*, 2017). Além disso, a Vanguarda do Câncer foi uma aliança derivada de um plano a longo prazo publicado em 2019 relacionado à melhoria dos resultados e serviços de câncer na Inglaterra nos próximos dez anos, o qual resultou na introdução de medicamentos biossimilares na área de hematologia e oncologia. Assim, a partir de então existe um uso crescente de biossimilares em toda a Inglaterra. Ademais, esse plano também trouxe consigo mudanças políticas substanciais que estão relacionadas ao acesso às opções de tratamento determinadas pela farmacogenética (UNITED KINGDOM, 2017).

No Brasil, a prescrição e acesso a medicamentos oncológicos ocorre apenas na alta complexidade no âmbito do SUS. O componente é parte da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, regulamentada pela Rede de Atenção à Saúde de Pessoas com Doenças Crônicas. O Ministério da Saúde é responsável pelo componente de rede oncológica instituído desde 2005. Como área classificada de alta complexidade, os centros denominados Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) são responsáveis pelo atendimento integral, incluindo o acesso do paciente a medicamentos oncológicos, de acordo com as diretrizes disponíveis.

Todos os hospitais brasileiros padronizam as terapias escolhidas e recebem autorização para dispensar medicamentos de acordo com a tabela de procedimentos do SUS, usando a autorização de procedimento para alta complexidade (APAC) para reembolso de todo o tratamento. Além disso, como no modelo inglês de redes regionalizadas e hierárquicas, o SUS garante uma estrutura de regiões baseada em modalidades que podem variar entre cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia em diferentes combinações (LOPES; DE SOUZA; BARRIOS, 2013; MADI; GUIDO, 2018). Um estudo de Barrios, Reinert e Werutsky (2019) destaca que, no Brasil, o acesso a MAP oncológicos inovadores é baixo e, em geral, está atrasado muitos anos em relação à data de aprovação nos países desenvolvidos. Recentemente, ampliando essa discrepância, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica relatou que havia 37 indicações terapêuticas disponíveis no âmbito privado, mas que não constavam como opção no sistema público de saúde (BARRIOS; REINERT; WERUTSKY, 2019).

Um estudo realizado por Lopes, De Souza e Barrios (2013) mostrou como os países de média e baixa renda estão utilizando múltiplos mecanismos para aumentar o acesso aos medicamentos contra o câncer. Eles destacam políticas de genéricos e biossimilares, participação em ensaios clínicos, esquemas universais de assistência médica para reunir recursos, esquemas de licenciamento compulsório e aumento as parcerias público-privadas de múltiplas partes interessadas. No entanto, eles sugerem a criação de uma entidade global para combater ao câncer, que é apoiada por um fundo global para melhorar o tratamento do câncer nos países de média e baixa renda e reduzir as altas taxas de mortalidade nessas regiões (LOPES; DE SOUZA; BARRIOS, 2013).

6.3.5.4 Política de licenciamento compulsório e desenvolvimento produtivo local

No Brasil, a lei de Propriedade Industrial n. 9.279 foi aprovada em 1996, tornando o País compatível com o Acordo sobre Aspectos Relacionados ao Comércio de Direitos de Propriedade Intelectual (TRIPS). Todos os membros da Organização Mundial do Comércio (OMC) tiveram que adaptar a propriedade industrial para se tornarem compatíveis com o novo quadro jurídico, o que significava conceder patentes no setor farmacêutico. No entanto, o acordo teve consequências negativas, como a alta de preços para alguns medicamentos e a adoção de licenças compulsórias foi uma das estratégias para aumentar o acesso aos MAP. Isso ocorre quando as partes interessadas permitem que as indústrias locais usem esses medicamentos sem medo de reivindicações de violação de patente, transferindo propriedade intelectual formalizada em anos específicos (GRONDE; UYL-DE GROOT; PIETERS, 2017).

Em seu art. 8, o Acordo TRIPS definiu que os Estados-Membros podem, ao formular ou alterar suas leis e regulamentos, adotar as medidas necessárias para proteger a saúde e promover o interesse público em setores de grande importância para seu desenvolvimento socioeconômico e tecnológico, desde que essas medidas sejam coerentes com as disposições do presente acordo. O mesmo acordo TRIPS estabelece, em seu art. 31, as condições a serem observadas quando a lei de um Membro permite outro uso do objeto de uma patente sem a autorização do titular do direito, incluindo o uso pelo governo ou por terceiros autorizados pelo governo. O artigo 31 do TRIPS enumere alguns motivos que possam justificar a emissão de uma licença compulsória, e também permite que a legislação de cada país estabeleça outras situações e motivos que justifiquem a aplicação da medida de quebra de patente (TRIPS, 1994).

Em novembro de 2001, os Estados-Membros da OMC aprovaram a Declaração de Doha sobre o TRIPS e a Saúde Pública, que reafirmava um ponto importante do acordo: o direito dos países de proteger a saúde pública por meio do uso, por exemplo, de licenças compulsórias, especialmente quando se trata de garantia de acesso a medicamentos. Em 2007, utilizando as salvaguardas definidas no Acordo TRIPS e na Declaração de Doha, o governo brasileiro adotou a licença compulsória para a produção do medicamento antirretroviral efavirenz para uso público não comercial. A licença foi estabelecida pelo Decreto Presidencial n. 6.108/2007 (MIYAZAKI, 2007) e foi resultado de negociações malsucedidas para reduzir o preço do medicamento, consumido por cerca de 40% das pessoas vivendo com HIV no Brasil. Após a experiência bem-sucedida na produção nacional do medicamento efavirenz, as Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) constituíram, a partir do período 2009/2010, o instrumento estabelecido no âmbito da política de saúde para viabilizar o estímulo ao Complexo Econômico Industrial de Saúde (CEIS), gerando impactos positivos nas demandas do SUS (GADELHA; TEMPORÃO, 2018). Nesse sentido, a experiência brasileira foi o lançamento da Política de Desenvolvimento Produtivo em 2008, que colocou o complexo econômico-industrial da saúde nas prioridades da nova política industrial brasileira. A ferramenta projetada foi a PDPs como uma ação específica coordenada pelo MS. O modelo básico de PDP envolve o uso de compras centrais de MH de produtos (geralmente de alto preço e maior complexidade tecnológica) comprados no mercado (com uma parcela significativa de importações), para estimular a produção local, envolvendo transferência de tecnologia. A produção local ocorre por meio do estabelecimento de uma parceria entre a empresa proprietária da tecnologia e uma instituição pública qualificada para atender o SUS, durante o período de absorção tecnológica. Nesse contexto, os Institutos de Biomanguinhos e Farmanguinhos (Fiocruz/MH) e Butantan foram as principais instituições envolvidas nos processos de transferência de tecnologia de interesse do SUS. O uso pioneiro do modelo PDP foi associado ao licenciamento compulsório na América Latina com patentes de efavirenz (2007), a fim de garantir a sustentabilidade do Programa Nacional de Aids contra altos preços (CHAVES *et al.*, 2015; GADELHA; TEMPORÃO, 2018).

6.3.5.5 *Política de Acesso Acelerado Colaborativo (AAC)*

Em 2016, o Acesso Acelerado Colaborativo (AAC) foi criado como uma iniciativa para selecionar e simplificar o processo de desenvolvimento e aprovação, definição de preços,

avaliação do NICE e negociação comercial de determinados medicamentos na Inglaterra, antecipando o acesso a esses medicamentos inovadores. O objetivo foi permitir que o NHS trabalhasse de maneira positiva e colaborativa, assegurando que as mudanças conduzidas pela inovação em todo o sistema terão benefícios significativos na racionalização de caminhos clínicos, na melhoria dos resultados dos pacientes e na geração de eficiência no sistema. Inicialmente, a Inglaterra investiu cerca de 2 milhões de libras esterlinas, sendo que tal processo ainda está em implementação e, até o momento, cerca de 250.000 pacientes em sete áreas estratégicas de tecnologia tiveram acesso a 26 inovações comprovadas por meio de programas do AAC. No entanto, diferentemente do Brasil, nenhum resultado para MAP incluindo absorção, resultados clínicos e retorno estimado do investimento dos produtos designados pela AAC está disponível (UNITED KINGDOM, 2016).

6.4 DISCUSSÃO

O aumento do preço das terapias recém-lançadas é uma preocupação global e existem inúmeras políticas para regular a dinâmica de mercado. No entanto, devido à falta de uma metodologia bem estabelecida e padronizada, poucos estudos fornecem uma análise comparativa sobre o impacto de novas políticas no acesso a esses medicamentos em diferentes países (VOGLER *et al.*, 2017).

Essa revisão fornece um resumo das políticas e práticas farmacêuticas adotadas na Inglaterra e no Brasil como uma forma de consolidação da pesquisa comparativa e, portanto, contribui para a literatura atual sobre o tema, demonstrando como sistemas de saúde semelhantes podem ter aplicado diferentes maneiras de garantir o acesso e a sustentabilidade do sistema aos MAP em cada país. Existem diferenças notáveis entre os dois países, portanto, é necessário que ambos aprendam um com o outro com a finalidade de cooperação no enfrentamento dos desafios de mercado no âmbito de sistemas universais de saúde.

Conforme analisado por Gronde, Uyl-De Groot e Pieters (2017), a reforma da legislação de patentes, preço de referência externo, preço baseado em resultados e o incentivo à prescrição de medicamentos de baixo custo estão entre as opções políticas a curto prazo mais promissoras em distintos continentes. Em um estudo realizado nos Estados-Membros da OCDE, as políticas mais frequentemente avaliadas e usadas foram reformas nos modelos de pagamento desses medicamentos, assistência gerenciada e compartilhamento de custos entre entes públicos e privados. Apesar da importância desse tópico, para muitas políticas

amplamente utilizadas há evidências muito limitadas de sua eficácia na contenção de custos com saúde (STADHOUDERS *et al.*, 2019). Ahmad *et al.* (2020) corroboram e destacam que, apesar das iniciativas de transparência de preços em países como o Reino Unido, existem poucas evidências sobre essa medida no controle de gastos, o que ainda parece inconclusivo. As limitações e barreiras nas iniciativas de transparência de preços ocorrem devido à fragmentação do sistema de saúde e em razão da não divulgação de descontos e abatimentos por empresas farmacêuticas em negociações confidenciais com os sistemas de saúde (AHMAD; MAKMOR-BAKRY; HATAH, 2020).

Como já reportado neste estudo, os MAP estão limitados a serviços especializados e problemas comuns são percebidos em ambos países, tais como problemas na organização (segmentação) do serviço para o acesso a esses medicamentos (JAMES *et al.*, 2009; KALIKS *et al.*, 2017). Rover e colaboradores (2016) demonstraram que garantir o acesso aos MAP envolve uma forte relação de dependência, estruturando ações em suas próprias políticas econômicas e de saúde de cada país em relação à indústria farmacêutica.

Inicialmente, devido à saída do Reino Unido da União Europeia, não há uma compreensão clara do que o Brexit significa em termos legais e como isso envolverá questões relacionadas à saúde na Inglaterra. A diferença significativa entre os distintos cenários do Brexit (rígidos e flexíveis) pode indicar que as futuras relações entre União Europeia e Reino Unido dependerão da eficácia com que toda a comunidade da saúde e os sistemas políticos no Reino Unido lidarão com essas mudanças (ESMAEILZADEH; MIRZAEI, 2018). Isso é uma preocupação e não está claro como isso poderá afetar o acesso aos medicamentos.

Como inferido, as políticas de preços diferem entre o Brasil e a Inglaterra. O governo brasileiro adotou medidas regulatórias para definição de preço por comparação externa, o PRE, enquanto a Inglaterra firmou novos acordos com as indústrias farmacêuticas (por exemplo, o esquema voluntário 2019/2023 para medicamentos). Idealmente, a precificação de ambos os sistemas faz parte de outras opções políticas de controle de acesso (por exemplo, a autorização de entrada no mercado e reembolso pelos órgãos de ATS).

Não se pode confirmar se diferentes mecanismos levam a resultados diferentes, devido à falta de comparação direta dos resultados de precificação nos sistemas. No entanto, alguns resultados sugerem que os preços praticados no Brasil são superiores aos preços de referência internacionais (BANGALEE; SULEMAN, 2018). O problema que surge com o PRE são os descontos não divulgados que a maioria dos compradores praticam atualmente para os MAP e o atraso no lançamento dos medicamentos nos países de média e baixa renda (FERRARIO,

2019). Descontos não divulgados e estratégias para atrasar o lançamento de medicamentos à luz do uso generalizado da política de PRE fazem com que essa política falhe do ponto de vista do acesso e da sustentabilidade do sistema. Da mesma forma, os acordos sigilosos para diminuir o preço dos MAP na Inglaterra também não lidam com os fatores subjacentes, como a falta de transparência nas negociações e a multiplicidade de outras consequências negativas do atual modelo de P&D, tal como o desenvolvimento específico de medicamentos para uma área lucrativa, como a oncologia (PUBLIC HEALTH BEFORE PRIVATE PROFIT, 2019).

Ambos os países usam critérios semelhantes de ATS para a seleção de medicamentos para reembolso. O uso de ATS no Brasil ainda pode ser limitado devido à necessidade de alto nível de habilidade (abordagens farmacoeconômicas e definição de limiares), além da transparência nos resultados das avaliações (ABDEL RIDA *et al.*, 2017). Porém, nos últimos anos, um novo mecanismo foi introduzido pelo NICE no sistema: os acordos de partilha de risco, que estão crescendo em número, especialmente devido ao CDF. Os descontos confidenciais negociados de preço ou o compartilhamento de risco (por meio de desfechos ou doses gratuitas) provavelmente fornecerão a abordagem mais eficiente para alcançar o preço adequado aos MAP (AGGARWAL *et al.*, 2017; DILLON; LANDELLS, 2018; JAROSŁAWSKI; TOUMI, 2011), no entanto, são acordos que podem levar à falta de transparência e incerteza aceitável relacionada à eficácia, efetividade e segurança do medicamento no sistema considerando o ponto de vista de saúde pública. É também necessário um processo justo que auxilie na avaliação desses acordos (JAROSŁAWSKI; TOUMI, 2011). Também é importante ressaltar que a ausência de evidências adequadas, as expectativas irreais e a pressão sobre as partes interessadas pode representar um cenário apropriado para medicamentos financiados sem critérios claros de sustentabilidade nos cuidados de saúde (COHEN, 2017).

No Brasil, o primeiro MEA foi implementado para o nusinersena. No entanto, não há evidências de que a rede de saúde brasileira esteja pronta para avaliar os resultados de saúde de forma independente, semelhante à Inglaterra. Portanto, é mais provável que o risco seja apenas para o SUS, e não para o setor farmacêutico. Além disso, um novo acordo de risco pode afetar drasticamente os princípios do SUS, resultando em pagamento de medicamentos que podem impactar negativamente os investimentos em ações preventivas, especialmente aquelas voltadas à redução das iniquidades prevalentes em saúde (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019). Ademais, essa mudança de política indica para o Brasil um novo modelo que não prioriza mais o desenvolvimento da própria tecnologia nacional, para usar estratégias como

a Inglaterra, visando apenas a negociação no mercado. Essa mudança na política brasileira está alinhada com as principais mudanças na política econômica que envolvem reduções no investimento público em desenvolvimento de medicamento pela produção local (VIEIRA, 2018).

No cenário de acesso à MAP para doenças raras, uma série de leis, regulamentos e incentivos foi estabelecido no Brasil e na Inglaterra para acesso a esses medicamentos. No entanto, nenhum estudo comparou o acesso a medicamentos para doenças raras no Brasil. Os resultados encontrados de países Europeus sugerem disponibilidade e gastos variáveis para esses medicamentos em alguns desses países. Detiček *et al.* (2018) demonstraram que, no Reino Unido, existe um alto nível de acesso dos pacientes em um tempo menor do que em outros países Europeus (DETIČEK; LOCATELLI; KOS, 2018). A explicação pode ser associada à Inglaterra qualificar esses medicamentos em um programa separado e reembolsar o processo pela aplicação de abordagens, como a ADMC (ANGELIS; LANGE; KANAVOS, 2018). A aplicação de diferentes critérios, tais como necessidade não atendida, valor humano e solidariedade; muitas vezes levam a aceitar de uma “base de evidências mais limitada” para medicamentos para doenças raras em comparação com outros medicamentos (GAMMIE; LU; BABAR, 2015; GUTIERREZ *et al.*, 2015). No entanto, no Brasil tal análise não foi aplicada e existe uma lacuna nessa área de pesquisa e um futuro relacionado à pesquisa é justificado.

Na área oncológica, a Inglaterra e o Brasil enfrentam problemas semelhantes para reembolsar esses medicamentos. O CDF foi a principal política relacionada ao acesso aos MAP na Inglaterra, no entanto, tem proporcionado iniquidades, além daquelas já vividas no sistema, a chamada “loteria de código postal” (AGGARWAL *et al.*, 2017; DILLON; LANDELLS, 2018). No Brasil, o acesso a medicamentos oncológicos é realizado ainda muito por meio do sistema judicial (MADI; GUIDO; II, 2018). No entanto, em ambos os sistemas, o acesso a medicamentos contra o câncer tornou-se uma grande preocupação para os gestores de saúde, pois afeta o orçamento e a sustentabilidade do sistema por distintos mecanismos. A judicialização da saúde ou o acesso por meio da alocação de fundos (CDF) para o fornecimento de medicamentos sem evidência de eficácia ou segurança é considerado um impacto negativo, e o fortalecimento de políticas para controlar os preços dos medicamentos é considerado um impacto positivo (VARGAS-PELÁEZ *et al.*, 2014). Esses novos fenômenos desafiam qualquer política e normas farmacêuticas, bem como os critérios da ATS. Qualquer regulamentação governamental, até agora, não foi capaz de restringir o acesso do indivíduo a medicamentos por

judicialização no Brasil ou por meio público no CDF, o que reflete todas as incertezas no acesso sustentável em ambos os países.

Uma das principais políticas brasileiras aplicadas que se distingue da abordagem adotada na Inglaterra é a capacidade de produção local dos laboratórios públicos nacionais como elemento dinâmico potencial para inovações incrementais, reduzindo a dependência internacional e buscando alguma sustentabilidade no acesso dos MAP (DA FONSECA, 2018; VIANA *et al.*, 2016). Atualmente, isso resultou em um amplo compromisso institucional e político dentro do setor para desenvolver o complexo médico-industrial com 114 parcerias, incluindo vacinas e medicamentos (por exemplo, trastuzumabe, etanercepte, imatinibe, sofosbuvir, vacina HPV e Tetraviral e recentemente a vacina para COVID-19), bem como equipamentos, materiais de diagnóstico e produtos (GADELHA; TEMPORÃO, 2018). Atualmente, na Inglaterra, um projeto político foi discutido fora do atual governo, denominado *Medicamentos para muitos: saúde pública antes do lucro privado*, que aborda a questão dos MAP e reconhece que o atual sistema de inovação no Reino Unido está falido. O projeto considera o Brasil, a Índia e a Argentina como exemplos a serem analisados sobre o uso das flexibilidades do acordo TRIPS e um novo modelo de desenvolvimento de tecnologia local para trazer oportunidades econômicas e sustentabilidade ao NHS (PUBLIC HEALTH BEFORE PRIVATE PROFIT, 2019).

Por fim, cabe ressaltar que várias mudanças nas políticas farmacêuticas são invariavelmente dependentes dos atores do sistema: como o Estado, os profissionais de saúde e os pacientes. Esse fato, por sua vez, está vinculado a mudanças no comportamento social dos atores, como a confiança no sistema de saúde, que parece ser diferente no Brasil e na Inglaterra, sendo construídas a partir de um conjunto de comportamentos interpessoais, institucionais, organizacionais e de identidade compartilhada. As diferenças nas políticas observadas neste estudo podem estar relacionadas aos comportamentos sociais que são apoiados por conjuntos de regras institucionais, leis e costumes que tendem a mudar ao longo do tempo ou local (país) (CALNAN; ROWE, 2006).

6.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no que foi revisado, é evidente que os governos estão implementando várias estratégias para controlar o dinâmico descontrole dos preços dos medicamentos no atual mercado farmacêutico. No entanto, até agora o Brasil e a Inglaterra propuseram políticas

distintas para garantir o acesso aos MAP. Entre as principais diferenças entre esses países, ressalta-se que o governo do Brasil adotou a política de REP, o que pode ser visto como problemático, acoplado com um sistema de ATS sem limite de reembolso de pagamento por um MAP. Aliado a isso, os resultados sugerem um compromisso a longo prazo de políticas econômicas recessivas que, com certeza, impactarão o campo farmacêutico e o acesso das pessoas aos medicamentos. Por outro lado, o Brasil tem uma política favorável, enfrentando as barreiras de acesso com propostas de parceria pela propriedade intelectual por meio dos acordos entre os setores público e privado. Em contrapartida, a Inglaterra tem uma influência aparente no mercado com o aumento de acordos com indústrias multinacionais, a taxa de retorno para empresas e um limite geral para gastos do NHS com medicamentos sob patente, combinado a uma política de capital. Apesar dessas diferenças, ambos os países estão enfrentando um baixo sucesso no controle nacional e nas despesas farmacêuticas consideráveis com implicações para a sustentabilidade geral do sistema.

O fato é que o acesso e a sustentabilidade aos medicamentos não é mais apenas um problema para países de baixa e média renda, mas se tornou um problema global. Uma abordagem abrangente parece necessária para gerar iniciativas políticas seguras, reconsiderando os requisitos de avaliação e regulamentação visando abordar a escassez da verdadeira inovação observada entre medicamentos recém-aprovados. Além disso, contextualizar as avaliações em cada sistema de saúde, cultura e sociedade é um fator que deve ser avaliado, valorizado e encorajado, a fim de equilibrar o consenso global e as necessidades locais para definir quais as políticas farmacêuticas podem ser úteis em cada país.

Limitações

Cabe ressaltar que existem limitações neste estudo. Primeiramente, considerando a natureza controversa da definição de MAP, os relatórios ou diretrizes do governo envolvidos podem apresentar várias razões pelas quais as evidências apresentadas podem ser tendenciosas. Apesar de nossos esforços intensos para identificar todos os artigos sobre os fatores que influenciam o acesso aos MAP, nossa estratégia de pesquisa pode ter perdido alguns artigos. A heterogeneidade dos estudos identificada foi uma preocupação. Finalmente, as questões de acesso aos MAP são muito diferentes entre os países de renda média e alta e, conseqüentemente, as ferramentas e estratégias de captura para solucionar essas lacunas ainda são um desafio.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuição financeira

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

CAPÍTULO II
TRANSFORMANDO INCERTEZAS EM REGULAMENTAÇÃO LEGITIMADORA?
AS DECISÕES DAS AGÊNCIAS NICE E CONITEC PARA DOENÇAS RARAS

**ARTIGO PUBLICADO EM PERIÓDICO PRODUTO DO CAPÍTULO II
CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA**

Título: Transformando incertezas em regulamentação legitimadora? As decisões das agências Nice e Conitec para doenças raras.

Tipo: Artigo original

Idioma: Português e Inglês

Autores: Geison Vicente, Cássia Cunico e Silvana Nair Leite

Doi: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.34542020>

Link: <https://www.scielo.br/j/csc/a/n9bDQMSzVLcdMZcnRF6Qqhm/abstract/?lang=pt>

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. O 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 do Nice e da Conitec, respectivamente. Foi constatado que há 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. Incerteza. Regulamentação governamental.

7 CAPÍTULO II: TRANSFORMANDO INCERTEZAS EM REGULAMENTAÇÃO LEGITIMADORA? AS DECISÕES DAS AGÊNCIAS NICE E CONITEC PARA DOENÇAS RARAS

Resumo: Introdução: a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), enquanto prática científica e tecnológica é, ao mesmo tempo, um dos principais desafios dos gestores, a fim de determinar quais as novas tecnologias que devem ser priorizadas ou, em um sentido mais negativo, racionalizadas para entrada nos sistemas de saúde. **Objetivo:** o estudo teve como objetivo explorar e comparar os resultados e elementos técnicos das avaliações de tecnologias emitidas para doenças raras da agência inglesa (NICE) e brasileira (Conitec). **Metodologia:** a primeira etapa do estudo envolveu a busca sistemática das avaliações realizadas 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. **Resultados:** o total de 24 medicamentos foram distintamente avaliados no período do estudo entre as agências. Por meio de 126 questões (elementos) distribuídas entre nove domínios, a análise revelou que 67 (53,2%) e 44 (35,0%) questões estavam descritas nos relatórios; 42 (33,3%) e 59 (47,0%) questões foram consideradas apenas parcialmente descritas; e 17 (13,5%) e 23 (18,0%) questões não foram consideradas nos relatórios do NICE e da Conitec, respectivamente. **Conclusão:** foi constatado que há 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 na prática os diversos valores implícitos desses medicamentos, bem como gerenciar as incertezas nas avaliações para incorporações desses medicamentos.

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias em Saúde. Doenças raras. Regulamentação governamental. Incerteza.

7.1 INTRODUÇÃO

Conceitualmente, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), enquanto prática científico-tecnológica, refere-se ao processo da avaliação clínica, econômica, regulatória, social, organizacional e ética do uso de tecnologias novas ou emergentes (NITA *et al.*, 2010; SILVA; ELIAS, 2019). No Brasil, a Conitec foi criada como órgão assessor do Ministério da Saúde que confere recomendações aos gestores públicos a respeito de avaliações de medicamentos a serem incorporados ou desinvestidos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (GODMAN *et al.*, 2014).

O processo legalmente previsto de avaliação de novas tecnologias evoluiu consideravelmente no Brasil, apresentando mais similaridades técnicas do que distinções, quando em comparação com agências de países, tais como: Austrália, Canadá e Reino Unido. No entanto, os processos de ATS ainda apresentam diferenças em função da autoridade na tomada de decisão, do escopo das revisões de evidências, da experiência e dos tipos de avaliação considerados em cada agência. Entre os principais pontos divergentes, na Conitec não há registros explícitos de avaliação do programa em termos de melhorias para o processo de incorporação. De modo similar, não existe uma etapa de (pré) seleção e/ou priorização de temas a serem analisados, o que conferiria maior transparência ao processo. Ademais, em relação à composição dos comitês, enquanto o Plenário da Conitec é composto por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde, agências reguladoras e demais entidades, nos países supracitados a representação priorizada é a partir das competências técnicas necessárias para a avaliação das demandas (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019).

As decisões sobre incorporação em um serviço de saúde e sobre o valor dos medicamentos podem ser influenciadas não apenas pelas evidências técnico-científicas que sustentam a tecnologia, mas também pelo processo de avaliação utilizado e sob o contexto em que operam (WATKINS, 2020). Apesar da institucionalização da ATS ser considerada um marco histórico no Brasil e na Inglaterra, a natureza multidimensional dos processos de avaliação, a incompletude de evidências científicas e o alto envolvimento de partes interessadas (prestadores de cuidados de saúde, órgãos de financiamento, indústria, pacientes e formuladores de políticas de saúde) faz da avaliação para incorporação de novos tratamentos um processo de alta complexidade técnica, política e social. Nesse processo, as incertezas sobressaem-se com diversas características, como demonstrado por Brown e Calnan (2013) em processos de avaliação (*single appraisals*) no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Os

autores identificaram três camadas de incertezas: epistemológica, processual e interpessoal (BROWN; CALNAN, 2013).

Especialmente em determinados cenários, como no caso da avaliação de medicamentos para “Doenças Raras” (DR), incertezas e vieses podem se mostrar exacerbados, associados à limitada quantidade e qualidade de estudos, à escassez de informações a respeito da evolução das patologias, à ausência de instrumentos formais a fim de aferir desfechos críticos na avaliação, ao alto valor unitário dos medicamentos e à baixa relação custo-efetividade, predispondo a um elevado custo-oportunidade da tecnologia a ser incorporada nos sistemas de saúde (AITH *et al.*, 2014; MEDEIROS, 2012). Além dessas questões, o apelo social envolvido nas avaliações de tratamentos para estas condições clínicas podem pressionar por decisões em condições de incertezas técnicas (ANGELIS; LANGE; KANAVOS, 2018). Assim, o aprimoramento de ferramentas em ATS e a qualificação dos processos para a avaliação de novas terapias nas Doenças Raras (DR) é uma questão primordial na política pública de saúde de um país, procurando apoiar o acesso oportuno a tratamentos inovadores e, ao mesmo tempo, priorizando a aplicação de recursos públicos de forma equitativa.

A definição de Doenças Raras em distintos países pode variar. Entretanto, a maioria utiliza dados relacionados aos limites de prevalência, havendo poucos países que consideram indicadores relacionados à gravidade e/ou ausência de tratamento (RICHTER *et al.*, 2015). A legislação da União Europeia define como Doenças Raras aquela com prevalência de não mais que 50 casos para cada 100.000 habitantes, podendo ser considerada prevalência superior para condições fatais, gravemente crônicas e debilitantes (EUROPEAN PARLIAMENT, 1999). Na Inglaterra, também foi definido o termo “doenças ultrarraras”, como sendo aquelas com risco de vida ou condições debilitantes que afetam $\leq 1: 50.000$ pessoas (NICE, 2004). O Brasil corrobora com o conceito empregado pela Organização Mundial de Saúde que considera a prevalência de 65 indivíduos para cada 100.000 habitantes (BRASIL, 2014). O Ministério da Saúde publicou 46 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Doenças Raras até 2018 e há uma estimativa do setor industrial de que aproximadamente 13 milhões de pessoas possuam algum tipo de Doenças Raras (HIRAI *et al.*, 2018).

Buscando caracterizar a aplicação de domínios consensualizados internacionalmente para ATS por agências e sistemas de saúde, este estudo objetivou analisar os relatórios sobre medicamentos para Doenças Raras conduzidos pela Conitec e NICE.

7.2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório descritivo, baseado na análise documental de domínio público dos relatórios de recomendação de incorporação ou não incorporação de medicamentos para Doenças Raras no Brasil, emitidos entre janeiro de 2013 a dezembro de 2019. A análise foi realizada comparativamente com os relatórios publicados em diferentes anos pela agência de ATS da Inglaterra, NICE. O país citado foi selecionado para a análise comparativa devido ao tempo de consolidação e estruturação de ATS, em um contexto de sistema de saúde universal de saúde semelhante ao Brasil. Recomendações que ainda estavam sob consideração final durante o período de estudo foram excluídas da análise.

Com base em uma análise de conteúdo, utilizou-se domínios qualitativos previstos pela rede Europeia de ATS (EUnetHTA) no modelo HTACore®, como estrutura baseada em avaliação de dimensões de valor relacionado à tecnologia. O modelo baseado em avaliação de dimensões de valor foi desenvolvido como parte da rede europeia de ATS para produzir e compartilhar informações, com o objetivo de: 1) melhorar a aplicabilidade e disseminação de informações em ATS; 2) promover a colaboração real entre as agências de ATS fornecendo um quadro comum para a produção e disseminação de informações; e 3) reduzir a duplicação desnecessária de trabalho. O modelo preconizado prevê a avaliação completa que compõe nove domínios (EUNETHTA, 2011).

A partir do modelo principal da EUnetHTA, foi adotada a matriz (Quadro 6) para comparação dos relatórios que objetivou responder três questões que refletem as linhas gerais e as múltiplas disciplinas de natureza primária da ATS, consistindo em componentes: 1) a ontologia, que envolve elementos de avaliação em uma estrutura com nove domínios (I a IX) e abrange todos os aspectos potencialmente relevantes da ATS e, portanto, uma avaliação do valor da tecnologia; 2) a aplicação de orientações metodológicas já reconhecidas em ATS, por exemplo, aquelas propostas pela EUnetHTA em *guidelines* ou diretrizes da Cochrane; e 3) o padrão de estrutura de relatório apresentado que permita a revisão das informações em um nível altamente detalhado e transparente (KRISTENSEN *et al.*, 2017).

Quadro 6 - Matriz de análise comparativa do processo de avaliação de tecnologia em saúde - ATS

Domínio	Componentes
Problema de saúde e atual uso da tecnologia	Problema de saúde e população alvo
	Epidemiologia e carga da doença na população
	Disponibilidade, ciclo de vida e status regulatório
	Alternativa à tecnologia
Descrição e características técnicas da tecnologia	Revisão da tecnologia
	Quando foi desenvolvida e indicação proposta
	Quem utilizará a tecnologia, como e a que nível do sistema de saúde
	Materiais, instalações, pessoal habilitado e equipamentos
	Treinamento
Segurança	Danos diretos e indiretos para pacientes, pessoal e meio ambiente
	Redução do risco de danos
Efetividade clínica	Benefício em saúde e qualidade de vida
	Efetividade e segurança
Custo e avaliação econômica	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 incremental custo efetividade
Análise ética	Prevalência social e moral normas e valor relevante da tecnologia
	Questão ética da tecnologia e consequência da implementação e da não implementação
	Identificação de problemas éticos e morais inerentes à avaliação da tecnologia
Aspectos organizacionais	Modelo de dispensação da tecnologia
	Análise do processo, recurso, manejo e problemas culturais
Aspectos sociais	Considerações, experiências prévias e após a implementação
	Onde os pacientes utilizarão a tecnologia (hospitais, sistema primário, clínicas etc.)
	Quais os principais objetivos que as pessoas almejam com a tecnologia
Aspectos legais	Direitos básicos dos pacientes, como autonomia, consentimento informado, privacidade e confidencialidade
	Requerimentos legais, autorização, garantia e regulação de mercado

Fonte: HTA Core Model Handbook version 3.0.

7.3 RESULTADOS

Na pesquisa conduzida a partir da plataforma de domínio público da Conitec foram recuperados vinte e quatro relatórios de recomendação para Doenças Raras no período de 2017 a 2019. Desses, a comparação com a avaliação conduzida pelo NICE foi possível de ser realizada para onze medicamentos (Quadro 7). No período (2013-2019), as agências avaliaram medicamentos distintos para DR, porém não foi possível fazer uma comparação por meio da matriz de análise devido a se tratar de distintos medicamentos e para distintas indicações terapêuticas (Quadros 8 e 9). Com base na avaliação preliminar, foram selecionados quatro medicamentos para análise descritiva narrativa detalhada e para aplicação do modelo proposto dos principais domínios convergentes e/ou divergentes de análise. Os quatro medicamentos foram selecionados devido a uma nova forma de incorporação, observada nas avaliações pela Conitec a ser implementada no sistema de saúde brasileiro (Quadro 10).

7.3.1 Perfil geral de recomendações das agências

No total, vinte e três relatórios de recomendações para doenças raras foram emitidos pela Conitec de 2017 a 2019, e treze medicamentos foram recomendados à incorporação e dez foram recomendados a não incorporação. Nesse período, o total de nove recomendações foram emitidas pela agência NICE. Com base nos medicamentos avaliados pela Conitec, as buscas sistemáticas realizadas no website do NICE por distintos anos resultaram na comparação de doze avaliações de medicamentos, os quais também foram avaliados pela Conitec no período selecionado. Observou-se, no entanto, que as agências receberam distintas demandas para incorporação de distintos medicamentos. O total de dez medicamentos foram avaliados unicamente pela agência NICE, no período de 2013 a 2019 (Quadro 8), e doze medicamentos foram avaliados unicamente pela agência Conitec, entre 2017 a 2019 (Quadro 9). 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, resultando em dez medicamentos (20 relatórios), que se tratava da mesma indicação clínica do demandante e do mesmo princípio ativo. Nesse subgrupo supramencionado, nove medicamentos obtiveram recomendação favorável baseada em critérios de utilização e um (canaquizumabe) obteve recomendação desfavorável pela agência NICE. Na

Conitec, o total de quatro medicamentos foram recomendados à incorporação com critérios preestabelecidos e seis recomendados à não incorporação (Quadro 7).

7.3.2 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, alfaelofase e galsulfase. 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%. Já na Conitec foram os seguintes 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 comparadas 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 domínio 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 (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 (domínio III e IV - benefício em saúde e qualidade de vida (QALY); 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 diferentes tecnologias de saúde; Redução do risco de danos; Danos diretos e indiretos para pacientes) e aqueles relacionados à análise ética (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 inerentes à avaliação da tecnologia (Quadro 10 e Tabela 1).

Quadro 7 - Medicamentos avaliados para doenças raras de 2017 a 2019 pelas agências NICE e Conitec e as respectivas recomendações (continua)

Medicamento	Indicação	NICE	CONITEC
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

Quadro 7 - Medicamentos avaliados para doenças raras de 2017 a 2019 pelas agências NICE e Conitec e as respectivas recomendações (conclusão)

Medicamento	Indicação	NICE	CONITEC
Eculizumabe	Tratamento de pacientes com Síndrome Hemolítica Urêmica	Recomendado apenas se todos condicionantes* forem cumpridos	Não incorporar o eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica atípica
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*
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 homocigótica (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
Nusinersena	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

Legenda: PCDT = Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 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 a 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 a necessidade de ajuste da dose.

Fonte: elaborado pelos autores a partir dos dados da plataforma digital da Conitec e do NICE (2022).

Quadro 8 - Medicamentos avaliados para doenças raras apenas pela agência NICE de 2017 a 2019

Medicamento	Indicação	NICE
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 patisaran por meio de acordo comercial
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 patisaran por meio de 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 1 ano de idade ou mais e em jovens com ossos em crescimento. Recomendado apenas se a empresa fornecer burosumabe com base em 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
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 P4502D6 metabolizadores fracos, intermediários ou extensos. Eliglustat é apenas recomendado quando a empresa fornecer o desconto acordado no esquema de acesso do paciente
Asfotase alfa	Hipofosfatasia perinatal/infantil e juvenil	Recomendado como uma opção para o tratamento de pediátrico apenas na hipofosfatasia: 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
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
Cerliponase alfa	Ceróide neuronal lipofuscinosose tipo 2 (CLN2) ou doença de Batten	Recomendado como uma opção para o tratamento de ceróide neuronal lipofuscinosose tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil peptidase 1 (TPP1), somente se as condições do contrato de acesso gerenciado forem estabelecidas

Fonte: elaborado pelos autores a partir dos dados da plataforma digital do NICE (2022).

Quadro 9 - Medicamentos avaliados para doenças raras apenas pela Conitec de 2017 a 2019

Medicamento	Indicação	CONITEC
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
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
Alfaefmorococogue (Fator VIII)	Indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores	Não incorporar o alfaefmorococogue (fator VIII de coagulação recombinante Fc) para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidores, no âmbito do SUS
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
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
Alfataliglicerase	Tratamento da doença de Gaucher	Recomendar a incorporação da alfataliglicerase para o uso pediátrico na Doença de Gaucher
Alfa-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*

Legenda: PCDT = Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas; e 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 a duração do tratamento; 3) protocolo nacional para iniciar e interromper o tratamento por razões clínicas; e 4) um programa de pesquisa com métodos robustos para avaliar (coletar dados) quando interromper o tratamento ou quando houver a necessidade de ajuste da dose.

Fonte: elaborado pelos autores a partir dos dados da plataforma digital da Conitec (2022).

Quadro 10 - Matriz de análise comparativa dos componentes-chave do processo de avaliação dos medicamentos para doenças raras do NICE e Conitec (continua)

Domínios	Componentes	Eculizumabe (SHUA) Eculizumabe (HPN)			Nusinersena		Alfaecosulfase		Galsulfase
									
Problema de saúde e atual uso da tecnologia	Problema de saúde e população alvo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Epidemiologia	✓	✓	*	*	✓	*	*	*
	Status regulatório	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Alternativa a tecnologia	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	X
Descrição e características técnicas da tecnologia	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	*	*
	Treinamento e informações necessárias	X	*	X	X	X	X	X	X
Segurança	Danos diretos e indiretos para pacientes	✓	*	✓	X	*	✓	*	*
	Redução do risco de danos	✓	X	X	*	*	X	X	X
Efetividade Clínica	Benefício em saúde e qualidade de vida (QUALY)	✓	*	*	X	*	✓	*	✓
	Efetividade e segurança	*	✓	✓	*	*	✓	*	*

Quadro 10 - Matriz de análise comparativa dos componentes-chave do processo de avaliação dos medicamentos para doenças raras do NICE e Conitec (conclusão)

Domínios	Componentes	Eculizumabe (SHUA) Eculizumabe (HPN)			Nusinersena		Alfaecosulfase		Galsulfase
									
Custo e avaliação econômica	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	✓	✓	✓	*	✓	✓	✓	✓
Análise ética	Prevalência social e moral, normas e valor relevante da tecnologia	✓	✓	*	*	*	*	*	✓
	Questão ética da tecnologia e consequência da implementação e não implementação	✓	*	X	*	*	X	*	X
	Identificação de problemas éticos e morais inerentes à avaliação da tecnologia	✓	*	X	*	✓	*	✓	X
Aspectos organizacionais	Modelo de dispensação da tecnologia	*	*	*	*	*	*	*	*
	Análise do processo, recurso e manejo	✓	X	X	✓	X	X	X	X
Aspectos sociais	Considerações, experiências prévias e após a implementação	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓
	Onde os pacientes utilizarão a tecnologia (hospitais, sistema primário, clínicas etc.)	*	✓	✓	*	✓	✓	✓	✓
	Quais os principais objetivos que as pessoas almejam com a tecnologia	✓	*	*	✓	*	*	*	*
Aspectos legais	Direitos básicos dos pacientes, como autonomia, consentimento informado, privacidade e confidencialidade	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	✓
	Requerimentos legais, autorização, garantia e regulação de mercado	✓	X	X	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 e Kristensen *et al.* (2017).

Tabela 1 - 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 (2022).

7.4 DISCUSSÃO

A análise comparativa conduzida neste estudo permitiu identificar que distintos medicamentos estão sendo avaliados pelas duas agências de ATS. Como constatado na análise dos Quadros 8 e 9, 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 n. 141/2000, do Conselho do Parlamento Europeu, instaurou, nos países da União Europeia, incentivos que auxiliaram na aprovação no mercado de novas terapias para doenças raras (EUROPEAN PARLIAMENT, 1999). O fato também ocorreu no Brasil, porém, em 2017, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada n. 204 e n. 205, que propiciou celeridade ao processo de autorização desses medicamentos (204/205).

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 devido à dificuldade em definir os atributos e componentes de valor a esses medicamentos por meio de uma avaliação tecnológica clássica ou padrão (ISKROV; MITEVA-KATRANZHEVA; STEFANOV, 2017). 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 (NICOD *et al.*, 2019).

Conforme evidenciado por meio da análise dos relatórios dos medicamentos eculizumabe, nusinersena e alfaelosulfase, avaliados com base na matriz da rede da União Europeia, os componentes descritos pelo NICE em sua totalidade configuraram a metade (53,2%) dos elementos preconizados pelo modelo da rede. Já pela agência brasileira, 35% dos elementos foram totalmente considerados. Consoante com os resultados, Kørge *et al.* (2017), a exemplo de caso, encontraram uma concordância de 50% entre o modelo da União Europeia (Core Model® 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 acerca da 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, e o escopo de evidências utilizada 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 (STEPHENS; HANKE; DOSHI, 2012). Os aspectos melhor descritos e considerados na avaliação dos medicamentos para doenças raras encontrados nos relatórios do NICE corroboram 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 (FERRARIO; KANAVOS, 2015; HANN *et al.*, 2017; NICE, 2013). 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 do quanto de carga de evidência incerta o sistema de saúde está disposto a pagar (GUTIERREZ *et al.*, 2015).

Vários elementos não foram descritos nos relatórios de ambas as 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 a 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 se utilizam de fenômenos de intuições ou heurísticas, os quais têm sido reportados na literatura como uma importante ferramenta nas tomadas 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, conseqüentemente, considerando apenas parte dos atributos e não da sua totalidade (FINUCANE *et al.*, 2000).

Os mecanismos de compartilhamento de risco ou entrada gerenciada desses medicamentos nos sistemas de saúde (alguns envolvendo descontos sigilosos) podem ser consideradas 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 (GRUBERT *et al.*, 2018). O nusinersena foi o primeiro medicamento recomendado por meio de um acordo de compartilhamento de risco no Brasil (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019). Outras tentativas e recomendações de forma similar foram praticadas previamente com os medicamentos avaliados neste estudo (eculizumabe, galsulfase e alfaelosulfase), sendo que nesses 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, esse 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. Nesse contexto, é fundamental que os relatórios de recomendação de incorporação tragam destaque para esses elementos e induzam ao necessário investimento nos serviços de saúde correspondentes ao alto investimento em medicamentos que está sendo aprovado.

Garrison *et al.* (2020) 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. Essa medida não pode ser considerada como único elemento na tomada de decisão, e de fato os resultados aqui apresentados indicam que as decisões não são baseadas totalmente na demonstração do seu critério 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 o valor de conhecimento (GARRISON *et al.*, 2020). 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 (NICE, 2013; NICOD *et al.*, 2019).

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 padronizada. 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 ou mesmo incompletas durante o processo de decisão. O seu emprego, segundo Campolina *et al.* (2017), permite considerar, de modo explícito, os critérios que influenciam a decisão; facilitam o acompanhamento e visualização das etapas do processo; permitem avaliar a contribuição de cada critério de modo isolado e agregado para o resultado da decisão; e facilitam a discussão de perspectivas divergentes dos grupos de interesse ao mesmo tempo em que aumentam a compreensão das recomendações elaboradas.

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 (LEITE; CALNAN, 2019). O desenvolvimento e a aplicação de mecanismos que possam minimizar o impacto das incertezas e dos conflitos de interesses no processo de avaliação de tecnologias devem estar na agenda de prioridades das agências reguladoras.

Por fim, considera-se ressaltar algumas limitações relacionadas a este estudo. Uma delas é o fato de 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 ocorre devido à 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 se refere à amostra aqui analisada. Por serem ainda recentes, os acordos de compartilhamento de risco, incorporação condicionada ou entrada gerenciada foram aplicados a um pequeno número de tecnologias no Brasil, e novas análises devem ser realizadas para acompanhar o impacto desses mecanismos sobre os processos de incorporação.

7.5 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, o que fica expresso na ausência de elementos importantes dos relatórios de avaliação dos medicamentos e por meio dos acordos de compartilhamento de risco ou de incorporação condicionada firmados. 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 proposto. Possivelmente, o fato pode estar relacionado ao compartilhamento de informações em rede e à 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 relação a 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 esses elementos e indiquem os investimentos necessários também nos serviços, e não apenas em medicamentos. Da mesma forma, atualmente no Brasil não há nenhuma tramitação definida para criação de novos programas integrados à ATS para a avaliação de medicamentos emergentes para doenças raras. Novos programas de ATS poderiam melhorar o processo de tomada de decisão a respeito desses

medicamentos, assegurando o potencial de incertezas simétrico, garantindo uma abordagem mais ampla, em contraponto à exclusiva adoção de custo-efetividade, que não consegue garantir a simetria em todas as avaliações. No entanto, a questão que ainda surge nesse cenário 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 altos de terapias recém-lançadas. É importante questionar se as incorporações baseadas em acordos comerciais ou condicionais podem, por fim, legitimar e normatizar as incertezas e a falta de evidências científicas nesse processo.

Um novo cenário para atendimento integral a esses pacientes é necessário, que permita 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.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

**CAPÍTULO III – APROPRIADO E JUSTO? ANÁLISE DAS PRINCIPAIS
INFLUÊNCIAS QUE MOLDAM AS TOMADAS DE DECISÕES DA CONITEC:
REVISÃO A PARTIR DA LITERATURA**

8 CAPÍTULO III - APROPRIADO E JUSTO? ANÁLISE DAS PRINCIPAIS INFLUÊNCIAS QUE MOLDAM AS TOMADAS DE DECISÕES DA CONITEC: REVISÃO A PARTIR DA LITERATURA

Resumo: A Conitec é o órgão responsável na priorização de tecnologias para utilização no sistema de saúde brasileiro. Nos últimos anos, a atuação da Conitec tem sido objeto de interesse público e acadêmico. No entanto, a pouca literatura existente incluiu fatores que moldaram substancialmente as recomendações da Comissão. A revisão atual aborda essa lacuna, identificando os fatores que podem ser identificados nos estudos publicados sobre as decisões da Conitec. Na abordagem metodológica, foi realizada uma busca em bases de dados MEDLINE (PubMed), LILACS (BVS), ScienceDirect e Google Scholar acerca das recomendações relativas à incorporação de medicamentos de 2012 a 2022 pela Conitec. Para construção do modelo conceitual foram utilizadas diferentes perspectivas disciplinares da ATS, como a econômica, a da bioética, das políticas de saúde e a sociológica, visando explicar os resultados encontrados nas decisões da Comissão. Um total de 26 artigos foram reunidos, que exploraram as recomendações da Conitec em três domínios influentes da tomada de decisão: 1) os fatores normativos, ou seja, a relação custo-benefício - com a utilização de moderada a elevada evidência clínica associado ao baixo impacto econômico do medicamento na incorporação; 2) os fatores empíricos, como as necessidades clínicas não atendidas, a raridade da doença, a judicialização da tecnologia e as incertezas relacionadas a avaliação; e 3) as racionalidades das partes interessadas, tais como do plenário, dos pacientes, dos profissionais, da indústria farmacêutica e do Ministério da Saúde. Todos esses elementos interagem de forma complexa e não homogênea nas tomadas de decisões da comissão. Especialmente, as evidências empíricas e as racionalidades são inerentes no estabelecimento de prioridades e alocação de recursos para incorporação de uma tecnologia no SUS. Assim, o modelo investigou os resultados das recomendações realizadas pela Conitec, visando melhorar a transparência dessas recomendações que podem ser entendidas como um conjunto de pressupostos teórico-normativos em detrimento a regras institucionais fixadas.

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias em Saúde. Regulamentação governamental. Incerteza. Valores.

8.1 INTRODUÇÃO

A disponibilidade de medicamentos hoje ultrapassa os recursos de que os sistemas de saúde dispõem para o financiamento, necessitando serem tomadas decisões sobre quais intervenções adotar e quais rejeitar (SCHEUNEMANN; WHITE, 2011). Com isso, algumas necessidades são priorizadas, enquanto outras são restringidas. A definição de prioridades de saúde é, portanto, uma atividade essencial, mas muitas vezes controversa, que deve estar sujeita a uma justificativa robusta para que seus resultados sejam considerados éticos, sociais e politicamente aceitáveis (CHARLTON, 2020).

O debate sobre o processo de ATS como política de Estado e o uso de evidências científicas para subsidiar a definição de prioridades no campo da saúde, em meio a ofertas do mercado, vem se intensificando em diversos países (CHARLTON *et al.*, 2017). Há muitas propostas sendo discutidas que enfatizam a ATS como uma ferramenta de suporte com métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia da saúde em diferentes pontos de seu ciclo de vida (O'ROURKE; OORTWIJN; SCHULLER, 2022). No entanto, devido à complexidade desses fenômenos, há algumas lacunas que ainda estão para serem superadas na ATS, destacando-se o desenvolvimento da força de trabalho de profissionais qualificados em cada país, a avaliação organizacional na gestão das tecnologias no sistema, o uso de dados locais e de mundo real na incorporação de medicamentos, a geração de programas de reavaliação das tecnologias incorporadas nos sistemas de saúde e a inclusão de áreas das ciências humanas e sociais na ATS, entre outras questões (HOGERVORST *et al.*, 2020; NOVAES; DE SOÁREZ, 2020). Esses desafios e lacunas enfrentados levam, muitas vezes, as agências de ATS em distintos países a prover respostas incompletas aos gestores, considerando apenas evidências clínicas e econômicas isoladas sobre as prováveis consequências na incorporação da adoção de uma tecnologia em saúde (CHARLTON; WEALE, 2021). Essa pode ser uma imagem incompleta do uso da tecnologia, considerando que tais evidências podem não ser suficientes para promover um sistema de saúde equitativo e justo (O'ROURKE; OORTWIJN; SCHULLER, 2020, 2022).

A Conitec, instituída por meio da Lei n. 12.401, de 2011, já tem mais de 10 anos de funcionamento (BRASIL, 2011a, 2011b) no Brasil e, desde sua criação, diversos trabalhos envolvendo as atividades dessa Comissão têm sido publicados pela comunidade científica, sendo a maioria deles centrada no processo (CAETANO *et al.*, 2017a; CAPUCHO, 2012;

CAPUCHO *et al.*, 2022; LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019; NOVAES; ELIAS, 2013; SIMABUKU *et al.*, 2015; SOUZA; SOUZA; LISBOA, 2018).

Internacionalmente, um corpo crescente de literatura tem estudado a influência de diversos fatores deliberativos na ATS, encontrando inconsistências crescentes na utilização de evidências científicas e elementos informais ou “contextuais” em certas decisões de saúde (CALNAN, 2021; GARRISON *et al.*, 2020). Esses elementos, frequentemente encontrados em recomendações das agências, requerem melhor reconhecimento como forma de contribuição oportuna no momento da revisão e validação de instrumentos e normas de trabalho. Assim, o presente trabalho, de cunho expositivo, baseia-se na premissa de que para entender completamente o processo de tomada de decisão, torna-se relevante entender os diversos fatores que têm influenciado as recomendações da Conitec ao longo dos anos.

Nesse sentido, o objetivo foi realizar uma revisão da literatura, formulando um modelo conceitual sobre os fatores característicos que moldaram substancialmente as tomadas de decisão da Conitec de 2012 a 2022 (10 anos).

8.2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão semiestruturada da literatura (WHITTEMORE; KNAFL, 2005), em que se optou pela investigação indutiva, o que implica trabalhar a partir de dados procurando padrões para gerar uma compreensão do fenômeno estudado (SOUZA FILHO; STRUCHINER, 2021). Ao final, as categorias de resultados foram incorporadas em representações visuais de fatores, o que culminou na estruturação e construção de um modelo conceitual (VARPIO *et al.*, 2020).

8.2.1 Fonte de dados

Foi realizada uma pesquisa em plataformas de dados incluindo MEDLINE (PubMed), LILACS (BVS), ScienceDirect e Google Scholar utilizando os descritores (Quadro 11) via Descritores em Ciências da Saúde e seus respectivos correspondentes do *Medical Subject Headings*, utilizando os operadores booleanos “OR” e “AND”. Os estudos foram selecionados quando atendessem aos seguintes critérios de elegibilidade: (i) análises quantitativas de recomendações positivas ou negativas realizadas pela Conitec; (ii) análises qualitativas da Conitec e suas recomendações e (iii) estudos de caso das recomendações da Conitec. Os

critérios de exclusão dos artigos foram: análises relacionadas a protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e de dispositivos médicos, relatos de casos, opiniões, revisões, dados de mundo real e avaliações econômicas, bem como resumos de congressos.

Após a seleção dos estudos, os textos completos dos artigos incluídos foram relidos e os dados-chave extraídos, registrando-se: informações bibliográficas básicas como autor, ano e título, objetivo, intervalo de datas do estudo e métodos de estudo. Os estudos foram lidos na íntegra e tabelados com intuito de concatenar e correlacionar os resultados sistematicamente.

Quadro 11 - Fontes documentais utilizadas para a análise

Descritores	Idiomas/Período	Bases
“Conitec” “Decision making” “Health policies” “Health technology assessment” “Medicines” “Health” “Decision factor” “Política de saúde” “Decisão”	Português, inglês ou espanhol Anos: 2012 a 2022	MEDLINE (PubMed), LILACS (BVS), ScienceDirect e Google Scholar

Fonte: elaborado pelos autores (2022).

8.2.2 Análise de dados

A análise de texto foi utilizada para identificar um conjunto hierárquico de fatores de decisão considerados nas avaliações. O processo de análise dos resultados foi apoiado por teorias de quatro perspectivas (MARTINUS *et al.*, 2022) que serviram como lentes analíticas para entender os resultados: (i) a econômica: que busca desenvolver modelos de tomada de decisão baseado em economicidade de recursos (HARRISON, 1993); (ii) a da bioética, que busca desenvolver princípios e procedimentos normativos que permitam o uso justo e equitativo dos recursos (DRUMMOND *et al.*, 2019); (iii) a de políticas de saúde, que enfoca questões de legitimidade e implementação de decisões para garantir a alocação racional de recursos (WHYTE *et al.*, 2016); e (iv) a sociológica, que analisa as ambiguidades da distribuição, conflitos e negociações (CALNAN; HASHEM; BROWN, 2017).

Para explicar o novo conhecimento optou-se pela forma textual narrativa definido por Paré *et al.* (2015). Ao sintetizar o modelo, optou-se pela criação de encontrar relações entre as teorias abordadas pelos autores e os dados científicos observados da Conitec (SOUZA FILHO; STRUCHINER, 2021).

8.3 RESULTADOS

A busca identificou 581 artigos, com 26 estudos elegíveis, apresentados no Quadro 12. Os estudos foram publicados entre 2015 até 2022, abrangendo avaliações de recomendações da Conitec entre 2012 a 2020. Em todos esses estudos, fatores distintos foram encontrados e os resultados foram discutidos e concatenados a partir de seções que resumem as evidências relacionadas a esses fatores de influência sobre a tomada de decisão no Brasil.

Quadro 12 - Estudos incluídos na revisão narrativa (continua)

Primeiro autor	Ano	Título	Objetivo	Fator
Elias	2014	Como a avaliação econômica da saúde contribui para a tomada de decisões nos cuidados de saúde pública: o caso do Brasil	O objetivo foi analisar os aspectos de utilização de análises econômicas e o desenvolvimento político nesse âmbito no País.	Fatores normativos
Gomes	2015	A saúde como objeto de consumo: uma análise sobre as demandas e consultas públicas de incorporação de medicamentos no SUS.	O objetivo geral do estudo foi identificar os principais segmentos sociais que participam do processo de incorporação de medicamentos no SUS e refletir sobre as possíveis influências desses segmentos no processo de incorporação de novas tecnologias em saúde.	Influência dos stakeholders
Simabuku	2015	Comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS e a judicialização do acesso à saúde	O estudo descreveu a experiência da Conitec na comunicação com os operadores do Direito, em especial com o Ministério Público Federal, com a Advocacia-Geral da União e com o Poder Judiciário.	Judicialização
Caetano	2017	Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016	O estudo investigou o processo de recomendação pela Conitec e o perfil das demandas e incorporações de medicamentos, de janeiro/2012 a junho/2016.	Necessidade clínica não atendida e fatores normativos
Nunes	2017	Avaliação das demandas de inclusão, exclusão e alteração de tecnologias na Conitec	O estudo analisou as decisões da Conitec desde sua criação até julho de 2015. As variáveis analisadas foram: tipo de tecnologia, razão de submissão, tipo de tecnologia, indicação, requerente e status da decisão da Conitec.	Influência dos stakeholders
Souza	2018	Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde: as racionalidades do processo de decisão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde	O estudo analisou o processo de decisão da Conitec relativo à elaboração das recomendações para incorporação ou não de medicamentos ao SUS, no período de 2010 a 2015, buscando identificar os tipos de racionalidade presentes ou predominantes.	Influência dos stakeholders
Souza	2018	Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec	O artigo teve como objetivo analisar a influência das ações judiciais sobre a recomendação de incorporação de medicamentos biológicos ao SUS pela Conitec	Judicialização
Pedro	2018	Incorporação de medicamentos sem registro sanitário no SUS: um estudo das recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no período 2012–2016	O trabalho objetivou estudar as recomendações de incorporação de medicamentos sem registro sanitário ativo no País pela Conitec, realizadas no período de janeiro de 2012 a junho de 2016, e suas compras pelos órgãos federais nacionais, antes e depois das recomendações.	Fatores normativos

Souza	2018	Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde: as racionalidades do processo de decisão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde	O estudo analisou o processo de decisão da Conitec relativo à elaboração das recomendações para incorporação ou não de medicamentos ao SUS, no período de 2010 a 2015, buscando identificar os tipos de racionalidade presentes ou predominantes.	Influência dos stakeholders
Yuba	2019	Desafios aos processos de tomada de decisão na agência nacional ATS no Brasil: procedimentos operacionais, uso de evidências e recomendações	O objetivo do estudo foi analisar o tipo de informação científica utilizada para o cumprimento dos procedimentos operacionais nos relatórios de recomendação da Conitec.	Fatores normativos
Pereira	2019	Avaliação das tecnologias da saúde no sistema de saúde pública brasileiro: Análise da situação atual	O estudo objetivou caracterizar o processo de avaliação da Conitec, centrando-se nas dimensões da análise, nos critérios e nos fatores de decisão mais relevantes para o plenário.	Fatores normativos
Silva	2019	Participação social no processo de incorporação de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde	O estudo descreveu o atual processo de participação social na incorporação de tecnologias em saúde no Brasil, no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).	Influência dos stakeholders
Ribeiro	2020	Avaliação crítica de estudos de custo-efetividade de medicamentos oncológicos recomendados para incorporação pelo Conitec no Brasil	Realizar uma análise descritiva e avaliar a qualidade metodológica das análises de custo-efetividade dos medicamentos recomendados para incorporação pela Conitec para o tratamento de câncer.	Fatores normativos
Caetano	2020	O caso do eculizumabe: judicialização e compras pelo Ministério da Saúde	O estudo examinou as aquisições de eculizumabe, um anticorpo monoclonal de alto custo utilizado no tratamento de doenças raras, pelos órgãos federais brasileiros, em termos das quantidades compradas, gastos e preços.	Judicialização da saúde
Wang	2020	Avaliação das tecnologias da saúde e deferência judicial às decisões de estabelecimento de prioridades nos cuidados de saúde: Análise quase-experimental de litígios em matéria de direito à saúde no Brasil	Objetivou verificar se o sistema de ATS do Brasil conseguiu incentivar a deferência judicial ao analisar uma amostra aleatória estratificada de 13.263 decisões judiciais identificando se a existência de um relatório da Conitec resultou em menos ordens judiciais para conferir tratamento de ações individuais.	Judicialização
Biglia	2021	Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes?	Descrever o perfil de solicitações de incorporação de medicamentos para doenças raras (DR) enviadas à Conitec e suas recomendações, comparando critérios usados para incorporação com outras agências de avaliações de tecnologias em saúde (ATS) no mundo.	Raridade
Vicente	2021	Transformando incertezas em regulamentação legitimadora? As decisões das agências NICE e Conitec para doenças raras	O 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	Fatores normativos e incertezas

			consensualizados internacionalmente no processo de avaliação de medicamentos para doenças raras.	
Rodrigues Filho	2021	O perfil das tecnologias em saúde incorporadas no SUS de 2012 a 2019: quem são os principais demandantes?	O artigo objetivou descrever o perfil das tecnologias incorporadas no SUS de 1 de janeiro de 2012 a 30 de setembro de 2019.	Influência dos stakeholders
Soares	2021	Avaliação de Tecnologias em Saúde: informada pela ciência ou a serviço da política?	Buscou analisar se a ATS se traduziu em uma política de saúde (policy) informada pela ciência ou sua fundamentação científica foi usada a serviço da política (politics).	Influência dos stakeholders
Capucho	2022	Incorporação de medicamentos no SUS: comparação entre oncologia e componente especializado da assistência farmacêutica	Objetivou-se analisar o cumprimento dos prazos legais para incorporação e disponibilização de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) na Oncologia e no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF).	Gestão e impactos sociais
Aguiar	2022	Indústria farmacêutica interfere na sustentabilidade do sistema de saúde pública no Brasil? Uma reflexão sobre a pressão por incorporação de medicamentos	O objetivo foi analisar a contribuição da indústria farmacêutica na sustentabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS), a partir da pressão pela incorporação de medicamentos.	Influência dos stakeholders
Vieira	2022	Avaliação e decisão sobre tecnologias em saúde no SUS: uma análise de fatores de influência sobre o processo decisório	O estudo buscou identificar e discutir fatores que influenciam a avaliação de tecnologias com finalidades terapêuticas pela Conitec.	Fatores normativos
Campolina	2022	Critérios de decisão para a alocação de recursos: uma análise de relatórios da Conitec na área de oncologia	O objetivo do estudo foi identificar e analisar os critérios de decisão que têm sido utilizados pela Conitec na recomendação de incorporação de tecnologias para o tratamento do câncer, no âmbito do SUS, a partir da análise dos relatórios de recomendação da Conitec no período de 2012 a 2018.	Fatores normativos
Nacazume	2022	Incorporação das tecnologias em saúde e o alinhamento às necessidades de saúde no SUS: uma revisão integrativa	Buscou analisar os fatores que influenciam o processo decisório guiado pela ATS e discutir se as necessidades em saúde do SUS são consideradas no processo para avaliar a incorporação de tecnologias de saúde no sistema público brasileiro	Necessidade em saúde

Fonte: elaborada pelos autores (2022).

8.4 O MODELO

O modelo conceitual (Figura 7) compreende três camadas que emergiram da literatura e foram percebidas por modular a tomada de decisão pela Conitec, a saber: (i) os fatores normativos: como o impacto orçamentário e o custo-benefício das tecnologias, derivados especialmente dos decretos, leis e regimento interno da Comissão; (ii) os elementos empíricos ou deliberativos: que são aqueles relacionados a incorporação de novos conhecimentos, valores, crenças ou elementos em busca de soluções para a complexidade do caso demandado à Comissão; e (iii) as racionalidades dos atores envolvidos no processo de tomada de decisão – categorizadas em racionalidade dos demandantes, pacientes, profissionais de saúde e o plenário. A explicação das categorias e os achados são descritos e contextualizados na sequência.

Figura 7 - Elementos normativos e empíricos envolvidos no processo da tomada de decisão da Conitec



Fonte: elaborada pelos autores (2022).

8.4.1 Os fatores normativos

Em uma análise sobre o perfil de recomendações de 2012 a 2016, foi constatado que o baixo impacto econômico é um dos fatores fundamentais para incorporação de medicamentos no SUS (CAETANO *et al.*, 2017b). Elias e Araújo (2014) destacam que a Conitec geralmente prioriza os critérios clínicos, observando as recomendações em favor da inclusão de ganho terapêutico em comparação com outros critérios. Do ponto de vista econômico, o critério de impacto orçamentário aparece com maior frequência nas mesmas recomendações, embora em percentual bem inferior ao critério de eficácia do tratamento (ELIAS; ARAÚJO, 2014). Outro fato constatado é a posição de elegibilidade do nível das evidências pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE, que exerce uma influência considerável nas tomadas de decisões, e que quando alcança o nível moderado a alto influencia fortemente a incorporação da tecnologia no sistema de saúde (VIEIRA; MENDES; SERVO, 2022).

No entanto, essa não é a realidade em todas as avaliações. Em relação à avaliação de medicamentos oncológicos, nem todas as recomendações da Comissão fazem referência a estudos de farmacoeconomia e, quando alguma é feita, há grande heterogeneidade em relação à qualidade dos estudos de custo-efetividade em conjunto com limitações metodológicas relevantes (RIBEIRO; NOBRE; CAMPINO, 2020). Outro estudo, com recorte no período de 2012 a 2018, revelou que a Conitec, nas recomendações de medicamentos para neoplasias, prioriza o critério de impacto orçamentário, seguido da efetividade/eficácia (CAMPOLINA; YUBA; SOÁREZ, 2022).

Além disso, dados importantes, demonstrados por Tamachiro *et al.* (2022), apontaram a relação custo-efetividade incremental como parte do processo de tomada de decisão e que tecnologias que custam acima de 3 PIB per capita tendem a ter uma maior chance de recomendação negativa por parte da Conitec, enquanto, aquelas onde o limiar se restringe de 1 a 3 PIB per capita tendem a ter uma recomendação favorável.

8.4.2 Fatores empíricos

Alguns dados já têm demonstrado uma crescente dependência de regras ou critérios de decisão na Conitec, que não podem ser justificados em princípios pautados unicamente nas

metodologias da ATS ou nos atos normativos da Comissão (CAMPOLINA *et al.*, 2017; YUBA; NOVAES; DE SOÁREZ, 2018).

A nível internacional, alguns dos principais fatores deliberativos justificativos nas tomadas de decisões em ATS foram elucidados, destacando-se a necessidade clínica não atendida, o valor de esperança ou conhecimento, a adesão ao tratamento, os menores efeitos adversos, a carga da doença, o nível de inovação e outras fontes de evidência relevantes aos interessados (GUINDO *et al.*, 2012). Alguns desses critérios foram considerados cruciais e prevalentes para a tomada de decisão na Conitec, os quais foram selecionados e listados na sequência.

8.4.2.1 Necessidade clínica não atendida (falta de opção no SUS)

A necessidade clínica pode ser entendida como a disponibilidade de tratamentos alternativos a uma área terapêutica prioritária. Considerando as recomendações da Conitec, o critério designado como “relevância clínica” tem sido apontado como prioritário nas decisões do plenário ao longo de 2012 a 2016 dos anos (CAETANO *et al.*, 2017; PEDRO *et al.*, 2018). Um exemplo de um caso em que tal princípio foi constatado foi a incorporação do medicamento fingolimode para esclerose múltipla remitente recorrente, opção por falha dos medicamentos de primeira e segunda linha. Outro caso, foi a justificativa da incorporação da vacina hepatite A em crianças. Em ambas avaliações, a Comissão ponderou pela incorporação das tecnologias no SUS, em detrimento a outros critérios, com a base justificada nas necessidades clínicas não atendidas no sistema de saúde (PEREIRA; BARRETO; NEVES, 2019).

Uma revisão integrativa avaliou se as necessidades em saúde do SUS são consideradas no processo para avaliar a incorporação de tecnologias de saúde no sistema público brasileiro e concluiu com base em oito estudos selecionados que, apesar de existir um monitoramento tecnológico pelo Ministério da Saúde, ainda não há um processo explícito de prospecção e priorização de tecnologias de acordo com as necessidades do SUS, o que dificulta que haja um processo de ATS mais ativo em analisar demandas de acordo com as necessidades do SUS (NACAZUME; VILELA BULGARELI, 2022).

8.4.2.2 *A raridade da doença*

Do ponto de vista normativo, no Brasil, não foi estabelecido um programa ou metodologia diferenciada que considere as limitações envolvidas da ATS para avaliação de medicamentos para doenças raras. Tal fato impacta, pois a esse grupo populacionais diversos países tem apontado para necessidade de considerar a limitada quantidade e qualidade de estudos, a escassez de informações a respeito da evolução das patologias, a ausência de instrumentos formais a fim de aferir desfechos críticos na avaliação, o alto valor unitário dos medicamentos e a baixa relação custo-efetividade (BIGLIA; MENDES; AGUIAR, 2021). No entanto, de certa maneira foi encontrada uma correlação entre a raridade da doença e uma condição e a influência positiva de recomendação positiva da Conitec. Tal fato, geralmente ocorre por meio da inversão na recomendação inicial, justificando a recomendação final positiva por se tratar de doenças rara.

Em uma análise das solicitações submetidas à Conitec e suas recomendações ao SUS entre julho de 2012 e junho de 2019 para tratamento de doenças raras, foi demonstrado à Conitec, por meio de 60 solicitações de incorporação de medicamentos para 30 doenças raras, que 20 (33%) apresentaram recomendação inicial pré-consulta pública positiva. Entretanto, após consulta pública, houve uma inversão nestes números e, dessa forma, 32 (52%) passaram a ter recomendação positiva, sendo de fato incorporadas ao SUS. Ressalta-se que a maioria das solicitações (66%) foi feita por indústrias farmacêuticas. As principais justificativas da Conitec para a não incorporação do medicamento foram a ausência de evidência clínica, tecnologias não custo-efetivas e modestos benefícios clínicos que não justificam o preço. As recomendações negativas iniciais que foram revertidas em positivas se apoiaram no alto número de contribuições favoráveis à incorporação de medicamentos para doenças raras (BIGLIA; MENDES; AGUIAR, 2021).

8.4.2.3 *A judicialização da saúde*

Ainda hoje, evidências da influência das ações judicialização sobre as decisões da Conitec são pouco compreendidas. Alguns autores destacam que a incorporação de novas tecnologias, especialmente em medicamentos, tem acontecido motivada por conta do impacto orçamentário com gastos excessivos nos cumprimentos de determinações judiciais pelo Ministério da Saúde como forma de melhorar a previsão desses gastos em saúde e as respectivas

negociações. Esse foi o caso das insulinas análogas para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 e do medicamento eculizumabe para hemoglobinúria paroxística noturna que nos relatórios de recomendação foi mencionado como um dos fatores para sua recomendação positiva a alta judicialização dos medicamentos no país (CAETANO *et al.*, 2020). No entanto, apesar de ser, muitas vezes, objeto de discussão no plenário, não foram encontradas claras evidências de relação direta entre as ações judiciais em saúde e a incorporação de medicamentos, estritamente os biológicos ao SUS, visto que foram os medicamentos analisados, pelos membros não manifestarem evidencia direta desse fator condicionante (SOUZA; SOUZA; LISBOA, 2018). Da mesma forma, não foi possível constatar demandas do poder judiciário que aportaram a poder resultar em parecer favorável à incorporação dessas solicitações no sistema de saúde (BRETAS; FERREIRA JUNIOR; LUCENA RUAS RIANI, 2021). Apesar das constantes aproximações entre o judiciário e o executivo por meio de contribuições que fornecem esclarecimentos sobre a disponibilização de tecnologias em saúde pelo SUS, podendo evitar o ajuizamento de novas ações judiciais (SIMABUKU *et al.*, 2015), resultados indicam que a criação da Conitec e seus produtos de recomendação no País ainda não têm mudado o comportamento de decisão dos tribunais nesses últimos anos, deferindo os juízes, na maioria dos casos, pelo fornecimento do medicamento, mesmo quando a Comissão havia recomendado desfavoravelmente o financiamento do governo (WANG *et al.*, 2020).

8.4.2.4 *As incertezas*

Uma característica aparentemente consistente no trabalho de agências internacionais tem sido a necessidade contínua de reconhecer e responder à incerteza no processo de ATS. Trabalhos mais recentes ilustram a onipresença contínua, no Brasil, das incertezas nas tomadas de decisões da Conitec, sugerindo que a Comissão está lidando com diferentes tipos de incertezas, tornando-se tolerante a elas e recomendando medicamentos por meio da incorporação condicionada dos medicamentos com reavaliação deles, mesmo após determinado período, a chamada *ad-experimentum* (VICENTE; CUNICO; LEITE, 2021). Essa aparente tolerância à incerteza foi refletida também em 2019, por meio da introdução no sistema de saúde do medicamento nusinersena, recomendado por meio de um acordo de compartilhamento de risco no Brasil (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019).

Outra forma de tolerância às incertezas são as recomendações da tecnologia a subgrupos de pacientes, ao invés de rejeitar totalmente as tecnologias para as quais a base de

evidências é relativamente fraca (ZIMMERMANN *et al.*, 2015). Além disso, em um estudo avaliando demandas da Conitec de 2012 a 2016 foi constatado que seis medicamentos incorporados ao SUS não possuíam registro na Anvisa, o que contrariava, até o ano corrente, a legislação relativa à Conitec e às aquisições públicas de medicamentos (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019). Essas evidências podem refletir uma abordagem condicional ao longo dos anos, na qual a Comissão busca mitigar os riscos clínicos e econômicos a longo prazo, porém, ao mesmo tempo, torna-se tolerante às incertezas.

8.4.3 *As racionalidades dos envolvidos na ATS*

Destaca-se que existem inúmeras racionalidades norteadoras das organizações (HARRISON, 1993). Tal fato não é diferente em uma organização governamental como a Conitec e o seu processo de tomada de decisão. Nas próximas sessões será abordado como a literatura reflete sobre as principais racionalidades dos diferentes atores envolvidos na Conitec.

8.4.3.1 *Os demandantes*

Existe uma correlação que demonstra uma estreita intenção de que as demandas internas, ou seja, aquelas relacionadas ao Ministério da Saúde para incorporação de medicamentos, sejam, geralmente, bem-sucedidas no seu atendimento pela Conitec (MACATRÃO *et al.*, 2015; RODRIGUES FILHO; PEREIRA, 2021). Segundo alguns autores, a probabilidade de aprovação das demandas internas é quatro vezes maior (70,9%) em relação às externas (17,3%), com as últimas apresentando maiores critérios de um dossiê de ATS completo (76,9%) em relação às demandas internas (9,6%) (CAETANO *et al.*, 2017b). Em 87% dessas demandas, não foram observados os requisitos completos dos critérios normativos econômicos, como o cálculo de RCEI, requisito exigido para a demanda de avaliação do medicamento na Conitec, havendo significativa diferença quanto às evidências utilizadas entre as demandas internas (do setor público) e as demandas externas (empresas produtoras/fornecedoras de tecnologias e sociedade civil), com menos rigor no caso das primeiras. Um estudo avaliou as recomendações de todas as avaliações da Conitec e também observou que, proporcionalmente, mais avaliações foram emitidas como favoráveis quando o requerente era o setor público, em detrimento do setor privado (YUBA; NOVAES; DE SOÁREZ, 2018).

Atualmente, os representantes do mercado estão em segundo lugar como demandantes na Conitec (BRETAS; FERREIRA JUNIOR; LUCENA RUAS RIANI, 2021). Apesar disso, recentemente foram observadas diferenças em relação ao perfil de solicitações, ao tipo de avaliação econômica e ao valor de razão custo-utilidade incremental nas demandas internas, com metade das demandas da indústria acima do limiar de 3 PIB per capita e destinadas à incorporação de medicamentos ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, com menor quantidade de demandas nos Componentes Básico e Estratégico da Assistência Farmacêutica (TAMACHIRO *et al.*, 2022).

Constatou-se ainda uma aparente dissociação no início da atuação da Conitec, com uma prevalência maior de demandas da indústria (LA; LUANNA, 2015), e trabalhos que analisaram os requerimentos recebidos pela Comissão quanto à tecnologia demandada identificaram vários casos de múltiplas solicitações para o mesmo item desses demandantes, levando à suspeita de que, por vezes, a indústria farmacêutica pleiteia a incorporação de tecnologias com ampla indicação e, à medida que as recusas são recebidas, novos pedidos são impetrados, porém, com alvo em populações mais reduzidas ou específicas. Nesse sentido, tais influências desses atores devem ser analisadas com base em um perfil histórico-político, identificando uma aparente associação entre o ano de avaliação e uma tensão com avaliações em determinados períodos mais propensas a resultar em aceitação dos demandantes do que aquelas realizadas em outros períodos.

8.4.3.2 *Os representantes organizados*

A persuasão das partes interessadas são fatores importantes de influência na tomada de decisão do plenário. Tal fato foi constatado especialmente pelo instrumento de consulta pública por meio da reversibilidade da sua posição inicial nas tomadas de decisões. A título de exemplo, em 234 consultas públicas com 53.174 contribuições, identificou-se que 26 (8%) recomendações mudaram a posição inicial em casos nos quais o nível de evidências variou entre baixo e moderado, nos casos com maior número de contribuições no processo de consulta pública (DE FREITAS LOPES; NOVAES; DE SOÁREZ, 2020). Outros casos emblemáticos foram do nusinersena (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019) e do trastuzumabe (KAROLINE *et al.*, 2019), que, devido à pressão de grupos organizados de defesa de pacientes diante do governo, houve a reversibilidade da decisão sem a apresentação de novas evidências científicas.

Há ainda outros fatores identificados nas consultas públicas, como a grande representação das empresas e laboratórios farmacêuticos, que são o segmento mais participativo, e uma baixa participação de usuários do SUS e profissionais de saúde (LA; LUANNA, 2015; TAMACHIRO *et al.*, 2022). No entanto, a participação desses atores nem sempre estava presente em 100% dos relatórios e, em muitos casos, houve alteração após consulta pública (DE FREITAS LOPES; NOVAES; DE SOÁREZ, 2020).

A qualificação da participação social por meio de metodologias de valor social está ainda sendo definida para uso na ATS do Brasil. Nesse sentido, apesar do avanço normativo em favor da participação social, na Comissão as decisões podem, de certa forma, representar a opinião de grupos isolados, ou com maior participação social, o que não representa o todo. Muitas das críticas destacam que, apesar dos relatos dos pacientes durante as reuniões da Conitec, por meio de evidências anedóticas como parte do processo, não fica claro como isso poderá ser incorporado no processo de tomada de decisão dos membros. Autores da área da psicologia reforçam a ideia da utilização de heurísticas nessas tomadas de decisão, especialmente aquelas heurísticas de afeto. A heurística é um processo cognitivo eficiente, consciente ou inconsciente, que ignora parte da informação (PACHUR; HERTWIG; STEINMANN, 2012). Como o uso da heurística economiza esforço, isso implica em maiores erros do que as decisões racionais definidas pela lógica ou modelos (GIGERENZER, 2008; SPIEGEL; CAULLIRAUX, 2013).

8.4.3.3 *O plenário da Conitec*

Derivam-se as tomadas de decisões de atos orientados por normas e rotinas, de modo que uma organização possa agir de maneira intencionalmente racional. Essa foi a pauta para definir as bases legais e os princípios norteadores da criação da Conitec e seus efeitos na tomada de decisão pela Lei n. 12.401/2011 e Decreto n. 7.508/2011 (GUIMARÃES, 2014). Nesse sentido, conforme evidências de cunho qualitativo, por meio de entrevistas com membros do plenário e de análise documental, foi possível evidenciar a racionalidade técnico-sanitária e econômica de posicionamento dos membros da Conitec em suas tomadas de decisão (SOUZA; SOUZA, 2018). Para o cumprimento dessa racionalidade, as tecnologias são consideradas neutras, porque permanecem essencialmente sob as mesmas normas de eficiência em todo e qualquer contexto, diante das ideologias políticas, dos contextos e da sensibilidade do agir humano. Nessa visão, os medicamentos, são vistos segundo a teoria instrumentalista, já que a

tecnologia é compreendida enquanto instrumental, em que o ser humano possui poder absoluto, diante da neutralidade sociopolítica (FEENBERG, 2005).

No entanto, quando diferentes atores ocupam diferentes posições e exercem graus de influência de acordo com o poder de barganha, as decisões resultam menos de uma escolha racional e mais de uma questão política (FULLMAN *et al.*, 2018). Nesse cenário, as tecnologias não são entendidas na sua neutralidade e a teoria substancialista descreve que recebem em si os valores substanciais de quem as definem e o seu relacionamento com o mundo (FEENBERG, 2005).

A racionalidade política foi constatada como um mecanismo de tomada de decisão evidenciada nas falas dos participantes entrevistados do plenário da Conitec, os quais se deparam com determinadas correlações de forças emanadas, muitas vezes, dos distintos interesses que permeiam o processo de incorporação de tecnologias ao SUS. Essa racionalidade pode ser conflitante devido à existência de interesses diversos em cada processo de decisão sobre a recomendação de incorporação ou não de uma determinada tecnologia de saúde (SOUZA; SOUZA, 2018). Especialmente nos últimos anos, pode-se destacar, por exemplo, a recomendação de tratamentos na COVID-19 com a hidroxicloroquina, resultando em subsequente publicação pelo Ministério da Saúde de orientações para a utilização desse e de outros medicamentos no tratamento precoce dos casos (SOÁRES, 2021; VIEIRA; MENDES; SERVO, 2022).

8.5 DISCUSSÃO

A análise apresentada ilustra a necessidade de entender melhor os elementos que foram decisivos nas tomadas de decisões da Conitec ao longo de 2012 a 2022. Os dados sugerem que nas avaliações de medicamentos a Comissão tem considerado um conjunto cada vez maior e mais complexo de fatores que interagem de forma complexa e não homogênea. As recomendações para incorporação de medicamentos pela Conitec, baseadas na custo-efetividade e no impacto-orçamentário, são bem conhecidas e definidas em parte pelos regramentos normativos, como leis e decretos da Comissão. No entanto, o papel desempenhado por outros fatores – incluindo a raridade, a gravidade da doença, a necessidade clínica não atendida, a judicialização do medicamento, a capacidade do sistema de tolerar as incertezas, a influência do público e a racionalidade dos atores do plenário – está bem menos estabelecido e potencialmente em tensão com a abordagem que é articulada publicamente nos atos normativos.

Nossos resultados demonstram que as dimensões de valor baseadas na relação custo-efetividade e o impacto orçamentário, desempenharam um papel importante, se não essencial nas tomadas de decisões da Conitec. Os resultados estão alinhados à literatura nacional, que encontrou entre os principais fatores de incorporação de medicamentos no SUS: o custo da tecnologia e o nível das evidências científicas sobre a eficácia e/ou efetividade das tecnologias (VIEIRA; MENDES; SERVO, 2022). Um fato especialmente curioso no cenário brasileiro, foi a utilização da RCEI para informar as decisões das recomendações. Embora a ACE tenha sido considerada fidedigna para comparar duas intervenções na ATS, a validade de capturar a RCEI para informar decisões de eficiência em uma avaliação de medicamentos onde não há um limite a pagar pelo sistema, como no período, torna a utilização do recurso incerta para tomada de decisão. Outro fato constatado na tomadas de decisões da Conitec é a relevância ao impacto orçamentário da tecnologia, sendo que as agências internacionais estão tomando também maior propensão a decisões baseadas nesse critério quando comparado a outros critérios em uma ATS devido ao aumento expressivo dos preços articulados no mercado farmacêutico dos medicamentos (ANGELIS; LANGE; KANAVOS, 2018; NUIJTEN, 2017).

Apesar desses elementos normativos centrais nas recomendações da Conitec, nos últimos anos várias “regras de decisão” ou “modificadores” corroboram e codificam exceções aos critérios descritos anteriormente e previstos nos atos, decretos e leis da Comissão (YUBA; NOVAES; DE SOÁREZ, 2018). Tais exceções podem ter relação aos fatores empíricos de influência descritos e encontrados neste estudo. Nossas descobertas reforçam que as decisões tendem a incluir um escopo de evidências deliberativas com novos elementos de valor dispostos a pagar e que influenciaram diretamente os resultados normativos podendo ou não se alinhar ou entrar em potencial conflito.

Internacionalmente, a ISPOR e vários autores, têm defendido que potenciais elementos de valor devem ser considerados na avaliação de medicamentos de modo transparente e equitativo (GARRISON *et al.*, 2020). No entanto, esses elementos, muitas vezes dependem de cada agência, necessitando de critérios de coerência devido à heterogeneidade das perspectivas dos envolvidos e à falta muitas vezes de metodologia apropriada para a sua captura e agregação em uma ATS (ARCHAMBAULT *et al.*, 2013; BAKER *et al.*, 2021; CAETANO *et al.*, 2017b; KLEINHOUT-VLIEK *et al.*, 2020; OORTWIJN *et al.*, 2017; ROTTEVEEL *et al.*, 2021). Além disso, esses resultados demonstram alguns dos fatores de natureza mais qualitativa empregados pela Conitec ao longo dos anos. No entanto, não foi possível prever a frequência desses fatores e qual desses critérios foi o mais relevante, necessitando de análises mais aprofundadas nesses

temas e em determinados cenários para uma consideração mais fidedigna. De acordo com Folter *et al.* (2018), no desenvolvimento de um framework que caracteriza as avaliações de tecnologias recomendadas pelo NICE, foram descobertos 125 fatores de decisão, agrupados hierarquicamente em oito domínios: eficácia clínica, relação custo-efetividade, condição, prática atual, necessidade clínica, novo tratamento e outros fatores. Muitos desses fatores de decisão foram relacionados a incertezas sobre como o comitê os utilizava. Os autores reforçaram que a relação custo-efetividade não é o único critério de decisão, realçando a necessidade de processos e metodologias que possam levar em consideração informações quantitativas e qualitativas (DE FOLTER *et al.*, 2018).

Nesse sentido, os resultados normativos e empíricos encontrados no modelo estão apoiados com as perspectivas iniciais das lentes analíticas, destacando que a ATS é um processo multidisciplinar e os modelos rígidos isolados que levem e descrevam somente a ATS do ponto de visão econômica da saúde, ou outras perspectivas isoladas, correm o risco de ser inoperáveis em diversas situações e de terem implicações legais para os tomadores de decisão e para a população (MARTINUS *et al.*, 2022). Esses resultados reforçam a necessidade de considerar a bioética, a das políticas em saúde e a sociológica pela Conitec. Incorre também a necessidade de uma agenda de priorização desses campos na ATS do Brasil. A inclusão de metodologias que incluam de modo transparente valores de utilidade em modelos clínicos e econômicos, já se torna um ponto de partida e pode trazer maior robustez ao processo de tomada de decisão da Conitec. Assim, esperamos que este estudo sirva de base a futuras discussões sobre potenciais quadros de valores para a ATS.

8.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão demonstra que, embora as tomadas de decisões da Conitec tenham sido fortemente influenciadas ao longo dos anos pela preocupação com a relação de custo-efetividade, esse não é o único fato levado em consideração nas suas decisões. Observou-se também que muitos outros fatores desempenham um papel importante nas tomadas de decisões da Comissão, interagindo de maneiras que parecem complexas e que ainda não foram totalmente compreendidos, e comunicados, os pesos desses critérios para a tomada de decisão final.

A revisão também destaca que a tomada de decisão ocorre por meio de um processo deliberativo, ao invés de utilizar regras fixas pré-determinadas que não possam ser reduzidas a

uma combinação matemática de parâmetros clínicos e financeiros. No Brasil, a adoção recente da abordagem explícita dos limiares de custo-efetividade e a orientação para um resultado de custo-efetividade aceitável foi normatizada. No entanto, confiar no uso de limiares de custo-efetividade, como visto, pode ser insuficiente para gerenciar as diferentes perspectivas de valores e incertezas nas tomadas de decisão.

A análise apresentada considera uma visão mais ampla das decisões da Conitec, superando a visão positivista que predomina nos atos normativos. A principal contribuição de tal pesquisa se caracteriza em reconhecer que as evidências empíricas são inerentes no estabelecimento de prioridades e alocação de recursos. Assim, o conhecimento para melhorar a transparência dos resultados recomendados para o SUS, tende a um futuro próximo defender uma perspectiva de inclusão na ATS de ferramentas que visem agregar ou capturar tais elementos de forma transparente. A discussão central reforça que ainda alguns fatores influenciam a tomada de decisão de modo arbitrário e dada a consequência das recomendações da Conitec sobre a maneira como os recursos são alocados no SUS e o status da organização como autoridade na definição de prioridades em saúde, pesquisas adicionais devem fornecer quais são as bases de valores compartilhados como forma de marcos do trabalho da Comissão em determinados cenários, como no caso da avaliação de medicamentos para doenças raras. O exame minucioso sobre tais temas, deve ser considerado uma prioridade no país, devido a uma visão potencialmente diferente de métodos de eficiência alocativa que é articulada publicamente.

Limitações do Estudo

A revisão não implica qualquer garantia formal sobre a qualidade dos estudos, o que poderia ser considerado uma limitação, por isso tem sido descrita como uma revisão crítica narrativa. Deve-se notar também que, devido aos muitos fatores condicionantes e a sua natureza muitas vezes não específica, outros termos relevantes podem ter sido omitidos na busca, o que consequentemente levou a perda de estudos. Cabe, por fim, destacar que as conclusões são baseadas principalmente nos resultados de várias grandes análises retrospectivas de decisões da Conitec, projetadas para demonstrar correlação em vez de causalidade.

Agradecimentos

Este estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

CAPÍTULO IV

A ATS PARA DOENÇAS RARAS SOB OS PRINCÍPIOS DO SUS: UMA ANÁLISE QUALITATIVA NO ÂMBITO DA CONITEC

9 CAPÍTULO IV - A ATS PARA DOENÇAS RARAS SOB OS PRINCÍPIOS DO SUS: UMA ANÁLISE QUALITATIVA NO ÂMBITO DA CONITEC

Resumo: A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) foi criada em 2011, a fim de recomendar o fornecimento de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS). Aparentemente, esse é um processo racional e “normativo” pelo qual os atores absorvem as evidências científicas disponíveis e emitem uma recomendação da tecnologia. No entanto, essa pode ser uma imagem parcial de como a decisão pode ser realizada no mundo real. Nenhuma literatura existente incluiu argumentos qualitativos que visaram explorar os elementos deliberativos que afetam os resultados das recomendações para a tomada de decisão sobre medicamentos de alto preço no SUS. O objetivo do estudo foi analisar as informações provenientes de julgamentos de valor e do uso tradicional das evidências científicas na ATS para a tomada de decisão de incorporação de medicamentos de alto preço para doenças raras no SUS. Foi optado pela estratégia de análise qualitativa, utilizando-se a observação não participante das reuniões do plenário e a análise documental. A análise realizada foi textual discursiva, a fim de avaliar os medicamentos ivacaftor/lumacaftor, ocrelizumabe, eculizumabe e ivacaftor. Os dados foram analisados utilizando o software Atlas ti web (22.0). A análise dos dados a partir de um modelo conceitual identificou as diferentes formas da Comissão em lidar com as camadas de incertezas manifestadas na avaliação de quatro medicamentos. Entre as incertezas, estão aquelas relacionadas aos fatores normativos e aos fatores empíricos, que tornavam, muitas vezes, as tomadas de decisões arbitrárias. As racionalidades dos envolvidos moldou uma combinação pragmática de estratégias táticas como uma forma de navegar através dessas camadas de incerteza nas tomadas de decisões. Uma melhor previsibilidade na forma como o plenário maneja e considera essas incertezas é fundamental para que a Comissão possa garantir legitimidade no País.

Palavras-chave: Incerteza. Medicamentos. Conitec. Tomada de decisão.

9.1 INTRODUÇÃO

O debate sobre a melhor forma de apoiar as decisões na definição de prioridades na área da saúde acelerou nos últimos anos, devido, em parte, a um aumento na inovação tecnológica, como, por exemplo, com a introdução de terapias gênicas, que muitas vezes se concentram em doenças raras, anteriormente intratáveis, bem como quanto às pressões econômicas exercidas pelo mercado em razão do aumento expressivo no preço dos medicamentos (BERDUD *et al.*, 2019).

Um aspecto central do debate da disponibilização de medicamentos nos sistemas de saúde é o conceito de “legitimidade” da tomada de decisão (BROWN; CALNAN, 2010). A legitimidade pode ser entendida como a conformidade com a lei ou com as regras e a capacidade de ser defendida com lógica ou justificação, destacando tanto os aspectos procedimentais quanto os substantivos utilizados (DANIELS, 1999). Hoje, a falta de orientação sobre a condição de legitimidade, ou seja, sobre como garantir que os critérios de decisão sejam razoáveis e relevantes para as partes interessadas, bem como haja transparência das informações provenientes de julgamentos, têm sido algumas das principais críticas da aplicação da ATS como política (CHARLTON *et al.*, 2017; DANIELS; PORTENY; URRITIA, 2016; WALLEY, 2007).

Trabalhos internacionais sobre os critérios de alocação de recursos destacam que muitas decisões derivadas da ATS exibem uma racionalidade muitas vezes diferente das racionalidades formalizadas e institucionalizadas em cada país (SPIEGEL; CAULLIRAUX, 2013). Tal fato acontece devido ao cenário da avaliação de terapias especializadas ainda ser bastante desafiador para os sistemas de saúde universais e para suas respectivas agências lidarem com a definição de prioridades em saúde de sua população de modos diferentes (ANGELIS; LANGE; KANAVOS, 2018). Nesse sentido, ao longo do tempo há uma grande heterogeneidade no acesso a tais terapias, o que reflete os princípios e marcos de valores atribuídos em cada país e a definição de regras que o sistema está disposto a adotar (GAMMIE; LU; BABAR, 2015).

Há crescentes pesquisas internacionais comparando diferentes países e como as decisões sobre a alocação de recursos são politicamente associados a valores nas tomadas de decisão (DETIČEK; LOCATELLI; KOS, 2018). Evidências de agências de ATS da Europa demonstraram que, avaliando tipos similares de evidências, os critérios como o nível exigido (alto ou baixo) e a forma como são incluídos, seja explícita ou implicitamente no processo,

variam entre os países (ANGELIS; LANGE; KANAVOS, 2018). Apenas o NICE possui um processo específico para doenças raras e um limiar de custo-efetividade a pagar, enquanto outros países, como Itália, Escócia e Austrália, utilizam modificadores dos processos usuais da ATS (STAFINSKI *et al.*, 2022).

No entanto, há um amplo reconhecimento internacional da necessidade de adotar uma abordagem metodológica diferenciada para doenças raras que considere abordagens diferenciadas dentro de seus atuais processos de ATS. Considerando esse cenário, muitas incertezas na adoção das tecnologias para doenças raras podem se sobressair. Há evidências de que as incertezas têm relevância para as tomadas de decisões em uma ATS (BROWN; CALNAN, 2013; TROWMAN; POWERS; OLLENDORF, 2021).

No Brasil, os requisitos de submissão de demandas para condições mais prevalentes e doenças raras na Conitec, bem como os critérios de tomada de decisão, são os mesmos. A criação da Conitec no SUS foi um marco político importante para a transformação do modelo assistencial brasileiro visando a sustentabilidade do sistema de saúde (BRASIL, 2010). O SUS (Sistema Único de Saúde) tem como princípios a universalidade, integralidade, equidade, e participação social (BRASIL, 1990). Tais princípios devem ser os balizadores para toda e qualquer ação relativa ao seu funcionamento – o que inclui a incorporação de tecnologias que serão ofertadas e custeadas pelo sistema. As análises científicas geradas, por meio de evidências econômicas e clínicas, coletadas a partir da ATS, são disponibilizadas para a apreciação dos atores políticos e sociais, por meio de um processo de tomada de decisão, a fim de recomendação de um tratamento para o SUS (LIMA; BRITO; ANDRADE, 2019; SILVA; ELIAS, 2019; CAMPOLINA; YUBA; SOÁREZ, 2022). A parte mais estudada nesse processo é a avaliação, que examina as evidências científicas disponíveis a respeito da tecnologia (VIEIRA; PIOLA, 2020).

Ainda há poucos estudos que se concentraram na segunda parte do processo, a que envolve a contextualização das evidências fornecidas levando em conta uma variedade de argumentos heterogêneos que são reunidos no processo deliberativo de tomada de decisão pelos atores, bem como a forma exata sobre como ocorre a articulação desses elementos no Brasil permanece inexplorada na literatura. À medida que a Comissão oferece uma explicação dos princípios em leis e decretos que orientam sua abordagem à tomada de decisão, muitas vezes não é claro como esses são derivados pelos atores, como se relacionam e refletem-se nas normas e julgamentos adotados na prática da Comissão. Inexistem trabalhos na literatura brasileira que

tratem desses julgamentos em determinadas áreas que merecem maior reconhecimento, como é o caso sobre como ocorre a definição das prioridades em saúde.

Nesse sentido, buscou-se uma análise que tem como caso a Conitec e como objeto a tomada de decisão para recomendação de medicamentos para doenças raras, a fim identificar os fatores intervenientes nas tomadas de decisões para incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS.

9.2 METODOLOGIA

Para o estudo foi optado pela abordagem qualitativa, por ela corresponder a um entendimento mais profundo do espaço, das relações e dos processos que não podem ser reduzidos à operacionalização de variáveis quantitativas na busca da explicação de um fenômeno (MINAYO, 2001). O estudo envolveu quatro casos contrastantes quanto à decisão de incorporação para doenças raras no período de 2020 a 2021 (Quadro 13) e todos contavam com tratamentos especializados, sob patente e impactantes do ponto de vista social e econômico, tendo havido grande participação social e técnico-científica por meio das consultas públicas.

Foi abordado como medicamentos envolvendo a necessidade de uma rede de atenção à saúde capaz de dar suporte ao tratamento sob pena de não se efetivar o uso e a resposta terapêutica esperada. Alguns desses medicamentos para doenças raras têm sido identificados pela literatura como “medicamentos de sucesso”, em razão dos preços altos que eles atingiram e do retorno econômico exorbitante para as indústrias farmacêuticas (MORGAN; BATHULA; MOON, 2020). Nesse sentido, o procedimento de escolha desses casos se deu de forma intencional e baseado na literatura internacional (PATIAS; HOHENDORFF, 2019).

9.2.1 Fonte de dados

Os dados analisados são fruto da observação não participante de gravações das reuniões ordinárias abertas do comitê de avaliação, disponibilizadas via web. Foram realizadas transcrições dessas gravações e anotações. Também foram utilizados os documentos oficiais disponibilizados, tais como: pautas e atas das reuniões, dossiê de submissão a Comissão, relatório de recomendação preliminar e final e consultas públicas (opiniões e contribuições

técnico-científicas). A coleta de dados ocorreu por meio de plataformas de dados digitais abertas da Conitec e da plataforma YouTube.

Quadro 13 - Medicamentos para doenças raras avaliados pela Conitec e utilizados para a análise textual discursiva

Princípio Ativo	Indicação	Demanda	Empresa Detentora do Registro	Data de Registro	Validade do Registro	Categoria Regulatória	Classe terapêutica	Demandadas ao SUS/ Incorporadas ao SUS	Demanda interna ou externa	Gravação	Relatório	Audiência	Consulta pública	Recomendação preliminar	Recomendação final
Ivacaftor 150 mg	Fibrose cística	Pacientes com fibrose Cística em pacientes com idade \geq 6 anos e \geq 25 kg que apresentam uma das seguintes mutações no gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda	03/09/2018	set/23	Novo	Outros produtos para aparelho respiratório	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda	Externa	88ª Reunião da Conitec - Dia 9/7/2020 Manhã	Nº581	-	Nº38 Início: 12/08/2020 Término: 31/08/2020	Desfavorável	Favorável
Lumacaftor/ivacaftor (100 mg + 125 mg) (200 mg + 125 mg)	Fibrose cística	Pacientes com fibrose cística (FC) em pacientes com 6 anos de idade ou mais e que são homocigotos para a mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda	18/10/2021	10/2031	Novo	Outros produtos para aparelho respiratório	Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda	Externa	88ª Reunião da Conitec - Dia 9/7/2020 Manhã e 98ª Reunião da Conitec dia 09/06/2021 - Manhã	Nº 579	-	Nº 37 Publicada no DOU: 11/08/2020 Início: 12/08/2020 Término: 31/08/2020	Desfavorável	Desfavorável
Ecuzumabe 10 mg/mL x 30 mL	Hemoglobinúria paroxística noturna	O objetivo do presente relatório é atualizar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e impacto orçamentário do medicamento ecuzumabe para o tratamento da HPN para avaliar sua viabilidade no sistema de saúde brasileiro.	Alexion Farmacêutica do Brasil	13/03/2017	03/2027	Biológico	Outros produtos não enquadrados em classe terapêutica específica	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).	Interna	98ª Reunião da Conitec dia 09/06/2021 - Manhã e 100ª Reunião da Conitec dia 05/08/2021 – Tarde e	Nº 659	-	Nº 61 Publicada no DOU: 01/07/2021 Início: 02/07/2021 Término: 21/07/2021	Favorável	Favorável
Ocrelizumabe 300 mg/10 mL	Esclerose Múltipla remitente recorrente	Ocrelizumabe para tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR) como alternativa ou contraindicação ao natalizumabe	Roche	26/02/2018	02/2038	Biológico	Imunossuppressores específicos	Roche Químicos e Farmacêuticos S.A	Externa	88ª Reunião da Conitec - Dia 9/7/2020 Tarde e 90ª Reunião da Conitec dia 03/09/2020 – Manhã	Nº561	-	Nº 36 Publicada no DOU: 03/08/2020 Início: 04/08/2020 Término: 24/08/2020	Desfavorável	Desfavorável

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

9.2.2 Análise de dados

Inicialmente foi analisado o conteúdo das gravações e a leitura dos documentos coletados para compreensão do conteúdo - nessa etapa foi realizada uma leitura exaustiva e abrangente do material e o acompanhamento das gravações realizadas para se ter uma visão global do funcionamento, organização e suposições iniciais sobre o fenômeno.

Na segunda etapa foi realizado a transcrição do material - buscando organizar alguma forma de taxonomia inicial e orientação de análise. Desse modo, o material das gravações foi totalmente transcrito nessa etapa, o que incluiu: a apresentação da secretaria-executiva da Conitec (inicial e pós-consulta pública) e a apresentação do demandante sobre os medicamentos avaliados, além da respectiva discussão do plenário para recomendação preliminar e final. Também nessa etapa, foram transcritas as falas de participantes referentes a etapa de perspectiva do paciente.

Na terceira etapa, foram separados trechos, frases e fragmentos de texto, considerando a unitarização na formação da própria unidade de registro como forma de interpretar e isolar ideias de sentido sobre a temática investigada. Na unitarização, os textos e/ou discursos expostos para análise foram recortados, fragmentados e desconstruídos, sempre com base na capacidade interpretativa do pesquisador sob referencial teórico-metodológico adotado.

Na quarta etapa foi realizada a distribuição dos materiais desmontados e identificados por meio de códigos ou categorias pré-determinadas, tendo por base o modelo conceitual apresentado no Capítulo III. Essa categorização foi constantemente questionada, a fim de identificar interpretações alternativas e outros possíveis componentes que surgiriam durante a análise.

Na quinta e última etapa foi realizada a elaboração do texto ou comunicação, que aconteceu na forma de interpretação dos resultados (falas e conteúdo documental), levando em consideração as derivações lógicas de possíveis convergências e divergências dos conteúdos, que foi explicitada em tabela, enunciando toda a compreensão do objeto investigado. Para interpretação dos dados, foi utilizada a metodologia caracterizada por análise textual discursiva (MEDEIROS; AMORIM, 2017; MORAES, 2003). A análise textual discursiva, segundo Moraes (2003), pode ser apreendida como:

[...] um processo auto-organizado de construção de compreensão em que novos entendimentos que emergem de uma sequência recursiva de três componentes: desconstrução do corpus, a unitarização, o estabelecimento de relações entre os elementos unitários, a categorização, e o captar do novo emergente em que nova compreensão é comunicada e validada (MORAES, 2003, p. 192, grifos do autor).

A Figura 8 ilustra o ciclo analítico da análise textual discursiva. Para gerenciamento dos dados, foi utilizado o software de análise qualitativa Atlas Ti (versão web 22.0).

Figura 8 - Ciclo analítico da análise textual discursiva



Fonte: adaptada de Moraes e Galiuzzi (2016).

9.3 RESULTADOS

Por meio de análise de: 9 horas de gravações; 4 relatórios, incluindo os resultados preliminares e finais publicados pela Comissão; 4 dossiês; e 4 relatórios de consultas públicas, incluindo aspectos técnico, científico, experiência e opinião, foram definidas, conforme apresentado na Quadro 14, as principais categorias e elementos encontrados neste estudo.

Cabe destacar que os resultados foram derivados de modo indutivo e dedutivo, tendo por base o modelo conceitual apresentado no Capítulo III para interpretação do fenômeno estudado. Além disso, os recortes da secretaria-executiva foram úteis como forma de interpretar o conteúdo técnico das avaliações, no entanto, não foram utilizadas para apresentação dos resultados, tendo em vista que o conteúdo latente, ou seja, a discussão dos resultados pelo plenário, era o objeto investigado.

Para os representantes, foram utilizadas letras, em vez de nomes, na identificação, a fim de garantir o anonimato, do seguinte modo: MP: membro do plenário; RR: relatório de recomendação; CP: consulta pública; U: usuário; SP: sociedade de pacientes; e EF: empresa farmacêutica. Na coluna de descrição está o enunciado interpretado a partir do modelo conceitual e na seção explicação analítica estão os resultados interpretados a partir da análise textual discursiva.

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (continua)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>Fatores normativos:</p> <p>Uma norma que foi estabelecida pela política e está codificada na mesma.</p>	<p>Eficácia/ Efetividade:</p> <p>Incorre a necessidade de evidências clínicas de nível moderado a alto para que a probabilidade de indivíduos da população definida obtenha um benefício da aplicação de uma tecnologia em saúde direcionada a um determinado problema em condições controladas ou reais de uso.</p>	<p>Foi constatado mecanismos adaptativos visando ultrapassar a necessidade de moderado a alto nível de evidência reduzindo as evidências a estudos observacionais (coorte e caso-controle) e ensaios clínicos com limitações metodológicas moderadas com o uso de desfechos substitutos. Foi utilizado mecanismos de reavaliação do medicamento após determinado período para verificar sua efetividade.</p>	<p>[...] reforça um baixo nível de evidência né? Sim. Era um ensaio clínico apenas de quarenta pacientes né? Ah então eu fiquei curioso o porquê na época ter sido baseado o parecer técnico científico que mostrava baixo nível de evidência. Essa é a droga a proposta incorporação. E essa minha pergunta não é só curiosidade, mas vem também com uma sugestão de a desincorporação seja baseada não só nesse critério administrativo de preço, mas também seja respaldada pela falta de evidências [...]. MP.</p> <p>[...] a evidência é o ensaio clínico oitenta e sete pacientes ele ele avaliou desfechos principais seria independência e taxa de transfusão que foi o principal desfecho dele. Foi um estudo até bem desenhado, mas claro que tem uma forte imprecisão devido à quantidade de pacientes, mas é uma doença rara. Tem muitos estudos observacionais que avaliaram positivamente o medicamento. No entanto, por causa do desenho do estudo, né? Por ser observacional, não controlado. É a evidência acaba sendo muito baixa. [...]. MP.</p> <p>[...] substituto a gente tem que tomar cuidado com isso, porque não vai ter desfecho que não ser substituto para esse tipo de doença. [...]. MP.</p> <p>[...] Então acho que a crítica não deve ser feita ao desfecho substituto, mas se aquele desfecho substituto é o melhor desfecho substituto possível. [...]. MP.</p> <p>[...] É o típico tratamento de exame, porque nos estudos há falhas de verificação clínica de aspectos clínicos da indicação [...]. MP.</p> <p>[...] ficou claro a evidência de benefício, mas é para chamar a atenção que a gente está falando bem de desfechos intermediários substitutos, né? Ainda que haja uma correlação, uma expectativa de alguns desses desfechos, de questão pulmonar e de redução das exacerbações terem uma correlação, né? Talvez até direta, com a sobrevida, mas isso não é uma extrapolação que a gente pode fazer de uma forma muito direta. [...] Então que esteja clara, essa evidência é, é preciso ponderar isso [...]. MP.</p> <p>[...] Tem um estudo que foi apresentado que é observacional, não é de acompanhamento de pacientes a de registro, tanto no Reino Unido como de registro nos Estados Unidos, com um número relativamente grande de pacientes em que a gente observa assim, redução de desfechos, né? Proteção para desfechos como morte. [...]. MP.</p>

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (continua)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>Fatores normativos:</p> <p>Uma norma que foi estabelecida pela política e está codificada na mesma.</p>	<p>Impacto orçamentário:</p> <p>A Conitec utiliza a ferramenta para geração de evidências sobre possíveis gastos da adoção de uma tecnologia versus o cenário sem a incorporação da mesma.</p>	<p>Como forma de manejar o impacto orçamentário e o alto preço das tecnologias a Comissão utiliza subterfúgios como uma recomendação negativa preliminar do medicamento na tentativa de negociação do preço com a empresa demandante.</p> <p>Geralmente o preço do medicamento não é aquele disponível de mercado para compras públicas e também pode não ser o mesmo oficializado nos relatórios devido a essas negociações.</p>	<p>[...] então, o impacto orçamentário, assusta bastante, mas nesse tipo de caso, é muito difícil a gente dar um peso muito grande para a avaliação econômica na nossa decisão final, justamente porque fica difícil imputar num modelo desse, esse tipo de coisa [...]</p> <p style="text-align: center;">MP.</p> <p>[...] posso dar minha opinião? Só se reduzir preço, sem essa de doses gratuitas. MP.</p> <p>[...] você falou que o preço proposto para incorporação é superior ao que se encontrou de compra do Ministério, é isso? Eu estava verificando isso agora de manhã, mesmo no banco de preços, todas as compras estão com o mesmo preço, com o valor unitário do comprimido de R\$ 863, que dá para 56 comprimidos, R\$ 48.000 e o preço proposto para incorporação é de R\$ 67.000. MP.</p> <p>[...] A cláusula que não foi cumprida foi a questão do preço. A gente tem que avaliar então se a gente encaminha pra exclusão por conta desse não cumprimento do que estava na portaria de redução de preço ou não. MP.</p> <p>[...] eu considero que ainda teria aí um espaço grande de negociação, de preços, de redução de preço. A gente deveria encaminhar para consulta pública. Eu disse, é de sentido de ser desfavorável. Nesse primeiro momento [...] MP.</p> <p>[...] pelo menos tem que ser no mesmo valor (econômico). O próprio modelo de avaliação econômica da empresa foi de custo minimização. Isso é o reconhecimento de que realmente não tem vantagem de eficácia. MP.</p> <p>[...] também do valor, do preço. Embora, nunca seja o preço que sai no relatório da Conitec, o que vai valer no final é apenas para nós termos um valor de medida e geralmente não é ele. MP.</p> <p>[...] então a gente já tinha avaliado esse medicamento final de dois mil e dezoito, fez o protocolo e a tendência foi a questão da negociação de preço [...]. MP.</p>

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (continua)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>Fatores normativos:</p> <p>Uma norma que foi estabelecida pela política e está codificada na mesma.</p>	<p>Análise de custo-efetividade:</p> <p>Avaliação econômica na qual se examinam tanto os custos calculados em valores monetários como as consequências (desfechos) de tratamentos de saúde em unidades clínico-epidemiológicas tornando possível determinar se uma nova tecnologia ou intervenção em saúde gera um benefício líquido para a sociedade.</p>	<p>Uma visão do plenário era que poderia haver considerações em relação ao custo das intervenções relacionadas a economia subjacente, por meio de recursos indiretos, por exemplo, menores internações ou menor utilização de medicamentos relacionados. No entanto, as evidências precisariam ser verificadas por estudos de vida real ou econômicos. A grande parte dos membros tendeu a concordar que considerar as consequências da intervenção para além de outros custos médicos era uma questão lógica, mas frequentemente imensurável, o que se deparava com a incerteza em comparação com os custos da terapia em si.</p>	<p>[...] os membros da Conitec recomendaram preliminarmente, por unanimidade, a não incorporação do [...] devido ao custo elevado do medicamento, acarretando uma razão de custo-efetividade extremamente alta. RR.</p> <p>[...] considerando que existem incorporadas outras alternativas para a doença, não se justifica a incorporação de uma tecnologia mais onerosa que não apresente evidência de superioridade terapêutica. RR.</p>
<p>Fatores normativos:</p> <p>Uma norma que foi estabelecida pela política e está codificada na mesma.</p>	<p>Aspectos legais e organizacionais:</p> <p>Requerimentos legais de garantia e regulação dentro do sistema de saúde.</p>	<p>Tratativas com descontos indiretos concedidos pelas empresas farmacêuticas pela isenção de impostos do medicamento e doses gratuitas foram questões que tiveram uma recomendação negativa nas tomadas de decisões da Comissão.</p> <p>A organização dos serviços na utilização do medicamento, incluindo as barreiras relacionadas à infraestrutura, principalmente em cidades pequenas e remotas e, as estratégias utilizadas para superar as barreiras ligadas à infraestrutura física e organizacional não foram bem descritas ou discutidas, se restringindo apenas a ampliação de testes diagnósticos.</p>	<p>[...] eu ia até falar sobre isso, porque assim a gente nosso contrato de Ministério da saúde ou das secretarias estaduais municipais, pelo menos pela regra que existe hoje são contratos anuais, né? Então não tem nenhuma garantia de que esse desconto de 50% praticamente, né? Ele tá dando aí, não desconto na verdade tá dando 2 frascos, né? É, você leva 4 e paga 2, né? Não tem nenhuma garantia de que isso vai de realizar nos anos subsequentes. MP.</p> <p>[...] apesar de ter sido feita proposta, por parte da empresa de doação de doses do medicamento, que poderia equiparar os custos com a compra dos mesmos, a operacionalização da proposta se mostrou inviável tendo em vista o arcabouço legal e logístico no SUS. RR.</p> <p>[...] quanto a isenção de impostos, os membros discutiram que não há atualização da lista desde 2014, não sendo recomendável fazer as estimativas econômicas com as isenções. Além disso, a proposta de bonificação não fornece uma garantia a longo prazo. RR.</p>

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (continua)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>Fatores normativos:</p> <p>Uma norma que foi estabelecida pela política e está codificada na mesma.</p>	<p>Incertezas:</p> <p>Falta de conhecimento sobre o estado futuro diante de uma situação, seja ela clínica ou econômica, legal ou interpessoal.</p>	<p>Uma característica aparentemente consistente em todo o trabalho da Comissão é o reconhecimento das incertezas e formas de manejar elas por meio de distintos mecanismos, entre eles: utilização da tecnologia para subgrupos de pacientes, com critérios de início e parada, ao invés de rejeitar totalmente as tecnologias para as quais a base de evidências é relativamente fraca, condicionais com redução significativa de preço, utilização de ensaios observacionais do medicamento, mecanismo de reavaliação pós-incorporação dentro da modalidade <i>ad-experimentum</i> e o uso de evidências anedóticas provenientes de especialistas clínicos ou pacientes.</p>	<p>[...] na época a gente avaliou isso, teve uma discussão grande e a gente entendeu que a apesar da baixa evidência a gente ia fazer condicionais em que a gente ia acompanhar esses pacientes. MP.</p> <p>[...] É uma questão ética, que nem transplante de órgão, aquele que retira o órgão não é aquele que transplanta, é para garantir uma total independência desse dois. [...] é que todas essas propostas, eu diria de venda casada, vou chamar de casada, porque você vende o teste junto com o remédio, uma série de coisas desse tipo elas geram uma profunda, algumas inseguranças, algumas questões éticas. MP.</p> <p>[...] “Então é difícil a gente mensurar o que é redução significativa. E significativa é uma coisa que a gente não consegue muito bem definir principalmente tem muito subjetivo tá? MP.</p> <p>[...] É nicho. É tratamento de exame (...), é muito, muito perigoso. Qualquer alteração genética vai se transformar em tratar o exame. É o típico tratamento de exame, porque nos estudos há falhas de verificação clínica de aspectos clínicos da indicação. MP.</p> <p>[...] E essa questão aí que gera um pouquinho de insegurança na gente, da Genotipagem, que está embutida em algo[...]. MP.</p> <p>[...] quando se embute alguma coisa no preço de um medicamento, é importante saber por quanto tempo é a primeira compra. [...] dá uma incerteza de programação, de prospecção econômica, não é?. MP.</p>
<p>Fatores empíricos:</p> <p>Uma regra que foi estabelecida através da prática e não está codificada na política. As declarações podem derivar de uma variedade de fontes, incluindo teoria moral, noções de preferência social real ou percebida e das crenças ideológicas de um determinado grupo.</p>	<p>Necessidade clínica não atendida:</p> <p>Disponibilidade de tratamentos a determinado grupo populacional ou área terapêutica prioritária sem acesso a tratamentos no sistema de saúde.</p>	<p>A necessidade clínica contribuiu para uma imagem mista e arbitrária entre diferentes doenças raras e entre outros fatores de influência na Conitec. Esse critério foi adicionado, ou considerado nas avaliações dos medicamentos após a consulta pública.</p>	<p>[...] É o único medicamento existente no mercado para a doença [...]. CP – TC.</p> <p>A doença é gravíssima, rara. Não existe nenhum outro medicamento eficaz disponível no sus para seu tratamento [...]. Não pode haver negligência com essa população de doença rara, que acaba ficando marginalizada no sistema sanitário por falta de assistência [...]. CP -TC.</p>

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (continua)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>Fatores empíricos:</p> <p>Uma regra que foi estabelecida através da prática e não está codificada na política e nas normas. As declarações podem derivar de uma variedade de fontes, incluindo a teoria moral, noções de preferência social real ou percebida e das crenças ideológicas de um determinado grupo.</p>	<p>Raridade:</p> <p>As doenças raras são tratadas de forma igual às condições prevalentes e os critérios de tomada de decisão são os mesmos de outras doenças na Conitec. O fato deriva a ausência de normativa ou programa para priorização de critérios de avaliação específicos de avaliação desses medicamentos.</p>	<p>A raridade de uma condição e sua consideração como critério fundamental se tornou ocasionalmente influente na tomada de decisão.</p>	<p>[...] Os benefícios adicionais em sobrevida e qualidade de vida, identificados por meio de modelagem, representariam uma razão de custo-efetividade incremental elevada. Entretanto, devem ser considerados outros critérios para a tomada de decisão, como a raridade da doença, elevada carga de morbimortalidade e prioridades em saúde. RR.</p>
	<p>Judicialização:</p> <p>A judicialização do medicamento como critério ou causa da incorporação não é formalmente um critério na abordagem da Conitec, não interferindo na consciência da Comissão tal fator.</p>	<p>A judicialização do medicamento pode ser reconhecida como fator da tomada de decisão devido a repetidas falas que o medicamento possui altas demandas aportadas no ente federal e nos estaduais. Houve um mecanismo de manejar a judicialização para acompanhamento destes pacientes no sistema administrativo com uma previsibilidade maior do orçamento e também geração de evidências de mundo real da efetividade da tecnologia. A judicialização poderia servir de mecanismo para subsidiar a tomada de decisão caso esses pacientes fossem acompanhados visando a geração de dados de mundo real.</p>	<p>[...] Ele já é judicializado há muito tempo, né? Uma pessoa tem quatrocentos e cinquenta e sete processos judiciais ativos aqui no Ministério da Saúde, né? Vocês têm nos estados também. MP.</p> <p>[...] eu sei que a gente não analisa ações judiciais, tudo aquilo que a gente já discutiu vinte vezes, mas seria muito positivo pra nós no futuro, quando olhar uma incorporação, falar: olha, poxa, tem duzentas pessoas com processo judicial mostrando que tem uma evolução positiva ou não está demonstrando evolução nenhuma, e a gente teria uma “aspa” aí de vida real efetiva. Porque hoje a gente não tem vida real sobre esse produto, né? MP.</p> <p>[...] então a gente realmente não tem controle sobre essa situação no judiciário tá? Ela é bem mais complicada. MP.</p>

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (continua)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>Fatores empíricos:</p> <p>Uma regra que foi estabelecida através da prática e não está codificada na política. As declarações podem derivar de uma variedade de fontes, incluindo teoria moral, noções de preferência social real ou percebida e das crenças ideológicas de um determinado grupo.</p>	<p>Gravidade da doença:</p> <p>A gravidade subjacente da tecnologia não é previamente reconhecida como diferencial em relação a outras doenças mais prevalentes.</p>	<p>A influência existente da gravidade da doença pode ser ilustrada no contexto dos tratamentos onde algumas doenças raras ou terminais têm um peso maior sob o argumento de que a sociedade dá um valor diferenciado a esses pacientes.</p>	<p>[...] A maioria dos membros consideraram a gravidade e evolução da doença e ponderaram que mais estudos são necessários para estimar o benefício clínico real do medicamento, daí a necessidade de reavaliação em três anos. Relatório de recomendação. RR.</p> <p>[...] consideraram a gravidade e evolução da doença. RR.</p>
<p>Fatores empíricos:</p> <p>Uma regra que foi estabelecida através da prática e não está codificada na política. As declarações podem derivar de uma variedade de fontes, incluindo teoria moral, noções de preferência social real ou percebida e das crenças ideológicas de um determinado grupo.</p>	<p>Produtividade:</p> <p>Dois medicamentos que geram o mesmo ganho em saúde incremental em que um é prestado a uma população em idade ativa e o outro a população em idade aposentada, se a população em idade ativa experimenta um aumento no tempo de trabalho, isso pode ser incluído como um elemento de valor adicional.</p>	<p>O elemento de valor da produtividade foi constatado como um elemento adicional trazido durante a participação social de um usuário na etapa de avaliação.</p>	<p>[...] eu estou trabalhando sim agora, deu uma parada por conta da pandemia a queda de viagem, mas eu continuo trabalhando, felizmente, e por conta do medicamento, como eu comentei agora eu posso viajar por conta dele. U.</p>

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (continua)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>As racionalidades dos envolvidos:</p> <p>Uma conclusão considerada alcançada através da avaliação de informações relevantes para um contexto ou caso específico dado o que se acredita e o porquê.</p>	<p>Os demandantes:</p> <p>Demandas internas são melhor sucedidas que as externas, possuindo a Comissão uma preferência aos demandantes. A indústria farmacêutica cria um ambiente de tensionamento com expressiva demanda, alta mobilização em consultas públicas e ênfase em medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.</p> <p>Os representantes organizados ou a sociedade civil:</p> <p>A inclusão de julgamentos de valor social adicionais, para além da avaliação clínica e econômica não foi identificada como um critério explícito para ajudar a explicar as recomendações de decisão da Conitec</p>	<p>No estudo de caso, não foi observado uma preferência da Comissão intencionalmente a demandas internas ou externas. No entanto, particularmente a empresa demandante foi ativa nas consultas públicas e pode representar esse um meio de influência.</p> <p>O posicionamento e a participação dos usuários e das consultas públicas, incluindo os especialistas, profissionais de saúde, pacientes, famílias influenciou as decisões sobre a incorporação de tecnologias. Mesmo com evidências classificadas como baixas ou muito baixas, as opiniões expressas nas consultas reverteram a posição inicial da Conitec.</p>	<p>[...] (1) considerar o principal desfecho [...] na sobrevida geral dos pacientes tratados; e (2) levar em consideração que se trata de doença rara e, conseqüentemente, ... à qualidade das evidências ao relembrar as particularidades [...] CP – EF.</p> <p>[...] a principal limitação ao acesso à medicação é seu elevado custo, revelando-se a medicação de maior custo entre aquelas atendidas por via judiciais no Ministério da Saúde. Diante do contexto limitado de verbas disponíveis ao SUS, a indicação indiscriminada da droga poderia trazer graves conseqüências ao orçamento público [...] CP - SP.</p> <p>[...] agora é, e quero ressaltar que, apesar de numerosa e repetitiva a contribuição pública [...] quando a gente está falando de doenças graves, doenças degenerativas, doenças raras, ela agregou bastante também. MP.</p> <p>[...] 95,30% discordavam da recomendação preliminar da Conitec [...] Após consulta pública o plenário decidiu incorporar o medicamento para pacientes acima de 6 anos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde e com reavaliação após três anos [...]. RR.</p>

Quadro 14 - Categorias e elementos derivados do modelo conceitual e os resultados desta investigação (conclusão)

Componentes e Descrição	Elementos e Descrição	Explicação analítica	Exemplos de resultados encontrados
<p>As racionalidades dos envolvidos:</p> <p>Uma conclusão considerada alcançada através da avaliação de informações relevantes para um contexto ou caso específico dado o que se acredita e o porquê.</p>	<p>O plenário da Conitec:</p> <p>As decisões resultam de uma escolha técnico-racional, econômica, política e racionalmente limitada.</p>	<p>A racionalidade expressada pelos membros do plenário, por meio das falas dos atores, destaca princípios de julgamentos sociais, severidade da doença, equidade, prioridades em saúde, carga da doença e sustentabilidade do sistema de saúde exercendo graus de influência de acordo com o poder de barganha político. As decisões resultam do encontro de correntes independentes que se alinham a uma situação de escolha em comum.</p>	<p>[...] em que mundo nós estamos? Porque nenhum brasileiro ganha 24.000 por ano, a maioria não ganha. Até que ponto nós vamos? Ou seja, o SUS não é uma farmácia que tem de ficar botando remédio, botando remédio, só porque o remédio existe porque alguém quer, quer, quer vender. Então, no que você fala assim, o que é que o sistema é? O que é que o sistema assume como responsabilidade de garantir a sustentabilidade disso. No máximo que pode acontecer com esse remédio, vai botar mais um remédio para a doença? Assim, como para artrite reumatoide, para a artrite psoríase. MP.</p> <p>[...] libera os familiares e os cuidadores daquele paciente para se tornarem economicamente ativos de novo, né? [...] MP.</p> <p>[...] e até uma discussão que volta e meia a gente faz, como ponderar melhor essa parte de experiência e opinião, que eu vejo que a gente supervaloriza as contribuições técnico-científicas e, apesar de serem repassadas à exaustão [...] eu não sei como a gente pode ponderar melhor essas contribuições em relação a participação efusiva de contribuições públicas de uma recomendação. MP.</p>

Legenda: MP = membro do plenário; RR = relatório de recomendação; CP = consulta pública; U = usuário; SP = sociedade de pacientes; e EF = empresa farmacêutica.

Fonte: elaborado pelo autor (2022).

9.4 DISCUSSÃO

Este estudo identificou os julgamentos de valor analisados a partir da interpretação de um modelo conceitual de como ocorre o processo de tomada de decisão da Conitec para quatro casos avaliados para doenças raras. A análise dos dados destacou diferentes categorias que se interrelacionam e podem elucidar as formas de explicar o trabalho da Conitec com um padrão de influência de critérios “formais”, ou seja, os normativos, quanto “informais” ou “limitados” ou seja, os empíricos, na avaliação de medicamentos de alto preço para doenças raras.

Os resultados da nossa análise demonstram o amplo reconhecimento de que a avaliação de terapias para doenças raras, torna difícil para a Comissão brasileira tomar decisões baseadas em critérios normativos de custo-efetividade, não sendo a relação incremental comparativa a outras terapias decisiva para a tomada de decisão desses medicamentos. A nível internacional, há evidências de que as decisões relacionadas à eficácia clínica, ao custo e à escala do impacto orçamentário da implementação desses medicamentos, quando considerados isoladamente em uma ATS, criam mais riscos do que benefícios nos serviços de saúde e para população (CHAMPION *et al.*, 2021). A Conitec opera, portanto, para além da ATS isoladamente e busca superar suas limitações.

Os principais resultados descritos sinalizam para um ambiente de incertezas na tomada de decisão – tanto aquelas claramente percebidas e explicitadas pelos membros da Comissão, como aquelas identificadas na análise dos processos em questão. Os elementos relacionados às incertezas normativas, encontrados neste estudo foram: a incerteza da eficácia clínica e a segurança a longo prazo, incertezas nos parâmetros estruturais e nos parâmetros dos modelos econômicos, a alta razão de custo-efetividade incremental e as incertezas de acessibilidade no quesito dos aspectos organizacionais desses medicamentos no sistema, como, por exemplo, a necessidade de exames genéticos e diagnósticos com especialistas. Essas incertezas foram abordadas por mecanismos individuais e coletivos, como aqueles descritos em nossos resultados (Quadro 14). Em parte, essas incertezas são derivadas dos marcos regulatórios e políticos que fazem parte do ciclo de vida do medicamento, incluindo o incentivo ao desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos na área de doenças raras, com aprovações aceleradas dessas tecnologias e a precificação desses medicamentos no País (VICENTE *et al.*, 2022).

Desse modo, quando há incertezas acerca dos custos e dos benefícios futuros, incorre à Comissão manejar a tomada de decisão dita racionalmente técnica. Nesse sentido, a Conitec

adotou novos elementos centrais ou adicionais de valor de modo deliberativo, conforme descritos na categoria de elementos empíricos deste estudo (Quadro 14). Várias dimensões têm sido levantadas ao avaliar o valor de novos produtos farmacêuticos em outros países (ANGELIS; KANAVOS, 2017; ANNEMANS *et al.*, 2017; LAKDAWALLA *et al.*, 2018), e algumas delas foram as mesmas encontrados em nossa análise, tais como a necessidade clínica não atendida, a gravidade da doença, a produtividade e a raridade da doença na população a ser atendida. Muitos desses elementos são derivados da confiança em relatos de profissionais ou da sociedade referente às perspectivas e valores, contextos e situações, e quanto à tolerância ao risco dos deliberadores. Muitos desses elementos são derivados da confiança em relatos de profissionais ou da sociedade. Alguns atores internacionais já destacaram algumas formas de contornar as incertezas dos processos técnicos e muitas foram formas não racionais, por meio, por exemplo, da crença, esperança, fé ou evasão (ZINN, 2008). O fator adicional da judicialização para acesso ao medicamento como questão considerada no contexto do processo decisório foi um elemento encontrado apenas no contexto brasileiro, revelando a preocupação com a sustentabilidade do sistema de saúde. A interpretação das falas dos atores aponta fortemente para a incorporação do medicamento como um fator para diminuição do impacto no orçamento que onera os entes públicos no País. No entanto, o elemento inovação foi um fator observado e considerado em outros países, mas não discutido no âmbito do plenário da Conitec como elemento adicional. Muitas dessas formas de manejar as incertezas e como agrega-las estão gradualmente se institucionalizando em diversos países (DE FOLTER *et al.*, 2018b; HANN *et al.*, 2017; NICOD *et al.*, 2019).

No entanto, a principal questão que surge dos nossos resultados é: quando e como esses novos elementos empíricos serão considerados e em quais avaliações, bem como qual a carga de incertezas que o sistema está disposto a pagar? Essa questão ainda é abstrata e parece heterogênea na análise dos medicamentos para doenças raras pela Conitec. Compreende-se que os fatores empíricos de tomada de decisão relativos aos medicamentos podem estar alinhados, em certa parte, com os princípios do SUS e da PNGTS, na tentativa de atender de forma equitativa, integral, democrática, com participação social, as necessidades de saúde da população. Entretanto, por outro lado, a importância de transmitir claramente a presença e o impacto da incerteza de uma forma compreensível às partes interessadas pode estar sendo subestimada, ou seja, a disposição de uma agência de ATS de aceitar um nível mais alto de risco e decidir com uma base de evidências incertas em um ambiente de influências pode tornar problemática sua legitimidade a longo prazo. E isso pode se refletir em descrédito dos aspectos

científicos ou na falta de confiança na ciência e nas tomadas de decisões de instituições governamentais. Internacionalmente o tema tem sido debatido e tomado em alta conta, apontando que as incertezas são inevitáveis, mas que devem ser claramente reconhecidas e comunicadas nas tomadas de decisões, em vez de serem ignoradas, disfarçadas, ou descartadas (TROWMAN; POWERS; OLLENDORF, 2021).

Na medida em que as incertezas estão em constante crescimento, a Conitec parece estar mais susceptível a incorporar ou aceitar essa carga, definindo-a como necessidade de saúde do País. Um movimento crescente no Brasil são os acordos de partilha de risco, que podem ser insuficientes para lidar com todas as incertezas. Poderia ser considerado na ATS, por exemplo, um maior incentivo a estudos de vida real e mais oportunidades para os órgãos reguladores, Anvisa, CMED e Conitec se envolverem e alinharem registro, precificação e reembolso. Além disso, uma agenda de prioridades tecnológicas para o País, visando um melhor entendimento dos critérios, seria a adoção de novas estruturas analíticas de valor, por meio por exemplo da adoção da metodologia de decisão por multicritério. Até o momento, a metodologia aplicada pela Conitec não se configura como tal. Para ser definida como uma análise multicritério, a decisão deve caracterizar-se por critérios definidos explicitamente que compreende a atribuição de pesos e escores a esses critérios e preferências e ponderações pelos envolvidos. Já o que se observa nos processos decisórios na Conitec é uma analogia a análise de decisão por múltiplos critérios, em que se definiu uma “matriz de desempenho” da alternativa, sem que ocorra a atribuição de pesos ou o ranqueamento de escores oficialmente, ou seja, do que é relevante nessas variações de desempenho da tecnologia naquele cenário (CAMPOLINA *et al.*, 2017; CAMPOLINA; CICONELLI, 2006).

Por fim, ainda, é necessário refletir sobre influências contextuais externas e internas desempenhadas por diferentes atores e interpretadas a partir do modelo conceitual, compreendendo que os atores possuem fundamentos morais, sociais e políticos, não deixando a ATS de ser considerada a partir de um modelo sociotécnico, visto que existe uma série de influências categorizadas em termos de fontes de informação, interesses, características organizacionais, governança, liderança, geografia, economia e relacionamento com o governo (CALNAN, 2018; DAVIS *et al.*, 2014).

A racionalidade da Conitec neste estudo pode ser identificada a nível local, reconhecida no nível micro, derivada de decisões de correntes independentes desses atores que se alinham a uma situação de escolha em comum, na tentativa de obter finalidades e resultados tendo, nas tecnologias, extensões desses valores (LOUSADA; LIGIA; VALENTIM, 2010). As

evidências dessas racionalidades sugerem que as influências internas parecem ser mais poderosas no processo de tomada de decisão, derivado de algumas falas predominantes de domínio dos interesses gerenciais e profissionais em detrimento aos sociais. Aliado ao isso, os resultados dessas relações tendem a ser caracterizadas em termos de confiança ou falta dela, particularmente na falta de confiança do plenário com as demandas dos fabricantes de medicamentos e confiança na fala dos especialistas clínicos e dos pacientes.

Os resultados aqui descritos podem ainda reforçar características sobre a capacidade limitada da Comissão em processar todas essas informações de interesses conflitantes, devido às preferências e valores dos envolvidos e ao ambiente governamental no qual ela se situa, o que torna essa uma relação de pressão complexa.

9.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base em nossa análise, a Conitec tem operado como uma Comissão que procura manejar as incertezas e os valores quando se trata da avaliação de medicamentos para doenças raras. Isso significa que o processo de tomada de decisão da Conitec, embora tente ser linear e racional, caracteriza-se por uma forma de navegação através dessas incertezas e dos valores inerentes do processo de ATS que, muitas vezes, não estão manifestados nos relatórios de decisão final da Comissão. Os marcos de valores que os atores consideram relevantes ficou, muitas vezes, arbitrário nas suas tomadas de decisão, em razão de depender de inúmeras racionalidades dos envolvidos no processo de avaliação do medicamento.

Apesar de a análise da Conitec ser considerada com uma corporação que leva em consideração esses diversos fatores, há a necessidade de construir um processo padronização de agenda de critérios selecionados previamente e seus respectivos pesos na avaliação, para que haja um melhor entendimento dos elementos que levaram a Comissão a deliberar sobre determinados tratamentos. Além disso, as incertezas devem e precisam ser reconhecidas, sendo transmitidas de uma forma transparente e compreensível nos relatórios. Consistência e previsibilidade na forma como o plenário considera e gerencia a incerteza, incluindo a aceitação de novas metodologias e a dinâmica em torno das consequências das suas próprias deliberações é uma consideração chave para que a Comissão possa garantir legitimidade no País.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

10 CONCLUSÕES FINAIS

Em conclusão, no decorrer desta tese propôs-se identificar como a Conitec tem reconhecido e manejado as incertezas e os valores nas tomadas de decisão do mundo real. De uma forma mais abrangente, a concretização de pesquisas sobre esse fenômeno, parece ser significativa, visto que o preço de novas tecnologias em saúde, incluindo medicamentos, tem sido apontado como um fator chave para o aumento dos gastos em saúde no país. Além disso, um sistema de ATS mal estruturado pode levar a consequências no bem-estar dos indivíduos, iniquidades na qualidade em saúde e no atendimento, aumento da judicialização no país, falta de confiança nas tomadas de decisões da Comissão e a captura da saúde pública como um meio de capital de consumo do mercado. Nesse sentido, para que a política de Estado como a ATS se estabeleça de forma eficaz, discussões para melhorar a legitimidade da Conitec são fundamentais no país.

A partir dessa caracterização, com base em nossos resultados, ficou evidenciado que a Conitec vem operando em um contexto de incertezas na avaliação de medicamentos de alto preço, especialmente para doenças raras, que fica expresso na ausência de elementos técnico-científicos importantes preconizados nos seus relatórios. A falta desses elementos, tem levado a Comissão a manejar essas incertezas durante as suas apreciações. Frequentemente, a Conitec utiliza distintas estratégias e subterfúgios, visando considerar distintos marcos de valor, entre eles os éticos, sociais, operacionais, entre outros, na avaliação desses medicamentos. Nos últimos anos, devido ao papel ambíguo das incertezas na ATS, a Conitec tem considerado novos elementos de valor de forma heterogênea em suas decisões. Assim, o processo de tomada de decisão da Conitec, pôde ser caracterizado como uma forma de navegação ou negociação entre incertezas e valores. A falta de um processo linear em relação aos fatores empíricos nas suas decisões para o sistema de saúde brasileiro foi identificada como uma preocupação. Em parte, o fato pode também ser derivado dos marcos regulatórios e políticos que constituem o ciclo de vida do medicamento, incluindo as políticas farmacêuticas no País, como demonstrado no capítulo I dessa tese.

Alguns mecanismos possíveis para o impulso dessa importante discussão são: um programa ou metodologia específica para avaliação de medicamentos aplicados a medicina especializada, como doenças raras, para determinar os principais impulsionadores de valor de alta relevância e baixa relevância nas avaliações de benefícios desses medicamentos, novos modelos de pagamento desses medicamentos que inclui analisar as incertezas e aliar inclusão

da força de certeza nas recomendações da Conitec e a inclusão de características do sistema de saúde, estruturas políticas, restrições operacionais e outros fatores contextuais importantes e relevantes nas discussões nos relatórios finais da Conitec. Considera-se importante que a discussão das incertezas não se torne restritiva a necessidade de acordos de compartilhamento de riscos, que visa mitigar as incertezas clínicas e econômicas. Como observado em outras realidades, muitos desses acordos não conseguiram suprimir todas as incertezas e podem ainda piorar as questões da eficiência alocativa e equidade, a transparência e legitimidade da Comissão a longo prazo. É necessário antes a definição da carga de incertezas que o SUS está disposto a pagar em determinadas áreas e a comunicação dessas incertezas às partes interessadas.

Em suma, a nossa análise trouxe elementos iniciais das incertezas e valores para a discussão na ATS no Brasil, a qual ainda é embrionária, mas apresenta a caracterização da Conitec do ponto de vista prático do que considera justo em uma tomada de decisão e como o órgão necessita lidar com incertezas importantes nos seus processos decisórios. Espera-se que, nesse sentido, num futuro próximo, mais pesquisas possam se aprofundar nesses elementos de incertezas, sejam eles normativos ou empíricos e, que estão muitas vezes além do QALY, estimulando assim possíveis novas normas de funcionamento para a Comissão deliberar sobre um tratamento no sistema de saúde brasileiro. Espera-se aspirar a uma melhora da legitimidade da Comissão no País ao longo dos anos.

REFERÊNCIAS

- ABDEL RIDA, N. *et al.* A systematic review of pharmaceutical pricing policies in developing countries. **Journal of Pharmaceutical Health Services Research**, v. 8, n. 4, p. 213–226, 2017.
- ACURCIO, F. de A. *et al.* Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 26, n. 2, p. 263–282, 2009.
- AGGARWAL, A. *et al.* Do patient access schemes for high-cost cancer drugs deliver value to society?-lessons from the NHS Cancer Drugs Fund. **Annals of Oncology**, v. 28, n. 8, p. 1738–1750, 2017.
- AITH, F. *et al.* Os princípios da universalidade e integralidade do SUS sob a perspectiva da política de doenças raras e da incorporação tecnológica. **Revista de Direito Sanitário**, v. 15, n. 1, p. 10, 2014.
- AITKEN, M.; KLEINROCK, M.; NASS, D. 2018 and beyond: outlook and turning points. Durham: **IQVIA Institute for Human and Data Science**, 13 March 2018.
- ALEXANDRA, P.; VELOSO, C. Avaliação de custo-utilidade como mecanismo de alocação de recursos em saúde: revisão do debate. Cost-utility analysis as a mechanism for allocation of health care resources : a review of the debate. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 2, p. 239–250, fev. 2009.
- ALLEN, N. *et al.* Health Technology Assessment (HTA) case studies: factors influencing divergent HTA reimbursement recommendations. **Value in Health**, v. 20, n. 3, p. 320–328, 2017.
- ANDRADE, R. P. de. A construção do conceito de incerteza. **Nova Economia**, v. 21, n. 2, p. 171–195, 2011.
- ANGELIS, A.; KANAVOS, P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: the advance value framework. **Social Science and Medicine**, v. 188, p. 137–156, 2017.
- ANGELIS, A.; LANGE, A.; KANAVOS, P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. **European Journal of Health Economics**, v. 19, n. 1, p. 123–152, 2018.
- ANNEMANS, L. *et al.* Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 1–15, 2017.

AQUINO, S.; NOVARETTI, M. C. Z. Medicamentos de alto custo: compreendendo o gerenciamento e falhas de dispensação em cinco estados brasileiros. **Administração Pública e Gestão Social**, v. 7, n. 3, p. 138–147, 2015.

ARCHAMBAULT, P. M. *et al.* Wikis and collaborative writing applications in health care: a scoping review. **Journal of Medical Internet Research**, v. 15, n. 10, p. 4–38, 2013.

BABAR, Z. U. D. **Pharmaceutical policy in countries with developing healthcare systems**. [s.l.]: Springer International Publishing AG, 2017.

BABAR, Z. U. D. (ed.). **Global pharmaceutical policy**. London: Palgrave Macmillan, 2020.

BAINES, D. High-Cost Medicines in England. *In*: **Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals**. [s.l.]: Elsevier, 2018. p. 23–34.

BAKER, R. *et al.* Public values and plurality in health priority setting: what to do when people disagree and why we should care about reasons as well as choices. **Social Science and Medicine**, v. 277, n. February, p. 113892, 2021.

BANGALEE, V.; SULEMAN, F. A comparative study on medicine pricing in Brazil, Russia, India, China and South Africa (BRICS). **Global Journal of Health Science**, v. 10, n. 10, p. 152, 2018.

BARNES, M.; COELHO, V. S. Social participation in health in Brazil and England: Inclusion, representation and authority. **Health Expectations**, v. 12, n. 3, p. 226–236, 2009.

BARRIOS, C. H.; REINERT, T.; WERUTSKY, G. Access to high-cost drugs for advanced breast cancer in Latin America, particularly trastuzumab. **Ecancermedicalsecience**, v. 13, p. 1–12, 2019.

BERDUD, M. *et al.* The Future of global health procurement : issues around pricing transparency. Research Paper 19/04. **Office of Health Economics**, March 2019.

BIGLIA, L. V.; MENDES, S. J.; AGUIAR, P. M. Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes ? Incorporation of drugs for rare diseases in Brazil: is it possible to have full access to these patients ? **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 26, n. 11, p. 5547–5560, nov. 2021.

BLANKART, C. R.; STARGARDT, T.; SCHREYÖGG, J. Availability of and access to orphan drugs. **PharmacoEconomics**, v. 29, n. 1, p. 63–82, 2011.

BOY, R. *et al.* Ethical issues related to the access to orphan drugs in Brazil: the case of mucopolysaccharidosis type I. **Journal of medical ethics**, v. 37, n. 4, p. 233–9, 2011.

BRANDÃO, C. M. R. *et al.* Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de

alto custo: uma análise centrada no paciente. **Value in Health**, v. 14, n. 5 SUPPL., p. S71–S77, 2011.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Presidência da República, 1988.

BRASIL. **Lei n. 9.782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Brasília, DF: Congresso Nacional, 26 jan. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Avaliação de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. **Lei n. 14.401, 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. Brasília, DF: Congresso Nacional, 26 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde - SUS**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. **Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: Avanços e Desafios**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **O uso de limiares de custo-efetividade**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. **Lei n. 14.313, de 21 de março de 2022**. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Brasília, DF: Congresso Nacional, 26 jan. 2022.

BRASIL. **Lei n. 11.161, de 04 de agosto de 2022**. Altera o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, para dispor sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Congresso Nacional, 26 fev. 2022.

BRETAS, J.; FERREIRA JUNIOR, S.; LUCENA RUAS RIANI, J. Incorporação de tecnologias no SUS e possíveis relações com a judicialização da saúde. **RAHIS- Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v. 18, n. 1, p. 30–43, 2021.

BRIAN GODMAN *et al.* Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 8, n. 1, p. 77–94, 2014.

BROWN, J.; RYAN, C.; HARRIS, A. How doctors view and use social media: a national survey. **Journal of medical Internet research**, v. 16, n. 12, p. e267, dez. 2014.

BROWN, P.; CALNAN, M. Political accountability of explicit rationing: Legitimacy problems faced by NICE. **Journal of Health Services Research and Policy**, v. 15, n. 2, p. 65–66, 2010.

BROWN, P.; CALNAN, M. NICE technology appraisals: working with multiple levels of uncertainty and the potential for bias. **Medicine, Health Care and Philosophy**, v. 16, n. 2, p. 281–293, 2013.

CAETANO, R. *et al.* Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2513–2525, 2017a.

CAETANO, R. *et al.* Incorporation of new medicines by the national commission for incorporation of technologies, 2012 to june 2016. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2513–2525, 2017b.

CAETANO, R. *et al.* The case of eculizumab: litigation and purchases by the Brazilian Ministry of Health TT - O caso do eculizumabe: judicialização e compras pelo Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 1–11, 2020.

CAETANO, R.; HAUEGEN, R. C.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 8, p. 1–15, 2019.

CALNAN, M. Clinical uncertainty: is it a problem in the doctor-patient relationship? **Sociology of Health & Illness**, v. 6, n. 1, p. 74–85, 1984.

CALNAN, M. Decisions of value: going backstage comment on “contextual factors influencing cost and quality decisions in health and care: A structured evidence review and narrative synthesis”. **International Journal of Health Policy and Management**, v. 7, n. 11, p. 1067–1069, 2018.

CALNAN, M. Decision-making in the midst of uncertainty: appraising expensive medicines

in England. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 26, n. 11, p. 5523–5531, 2021.

CALNAN, M.; HASHEM, F.; BROWN, P. Still elegantly muddling through? NICE and uncertainty in decision making about the rationing of expensive medicines in England. **International Journal of Health Services**, v. 47, n. 3, p. 571–594, 2017.

CALNAN, M.; ROWE, R. Researching trust relations in health care: conceptual and methodological challenges – an introduction. **Journal of Health Organization and Management**, v. 20, n. 5, p. 349–358, 2006.

CAMPOLINA, A. G. *et al.* Análise de decisão multicritério para alocação de recursos e Avaliação de Tecnologias em Saúde: tão longe e tão perto? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 10, p. 1–15, 2017.

CAMPOLINA, A. G.; CICONELLI, R. M. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 19, n. 2, p. 128–136, 2006.

CAMPOLINA, A. G.; YUBA, T. Y.; SOÁREZ, P. C. DE. Critérios de decisão para a alocação de recursos: uma análise de relatórios da CONITEC na área de oncologia. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 7, p. 2563–2572, 2022.

CAPUCHO, H. C. Incorporação de Tecnologias em Saúde: Brasil na Vanguarda. a. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 3, n. 1, p. 4-5, 2012.

CAPUCHO, H. C. *et al.* Incorporation of medicines in the Unified Health System (SUS): comparison between oncology and the specialized component of pharmaceutical care. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 27, n. 6, p. 2471–2479, 2022.

CHABOT, I.; ROCCHI, A. Oncology drug health technology assessment recommendations: Canadian versus UK experiences. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 6, n. 1, p. 357–367, 2014.

CHAMPION, A. R. *et al.* Managing access to advanced therapy medicinal products: Challenges for NHS Wales. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 6, p. 2444–2449, 2021.

CHARLTON, V. *et al.* Cost effective but unaffordable: an emerging challenge. **BMJ: British Medical Journal**, v. 356, mar. 2017.

CHARLTON, V. NICE and Fair? Health Technology Assessment Policy Under the UK's National Institute for Health and Care Excellence, 1999–2018. **Health Care Analysis**, v. 28, n. 3, p. 193–227, 2020.

CHARLTON, V.; WEALE, A. Exorcising the positivist ghost in the priority-setting machine:

NICE and the demise of the “social value judgement”. **Health Economics, Policy and Law**, p. 1–7, 2021.

CHAVES, G. C. *et al.* Strategies for price reduction of HIV medicines under a monopoly situation in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, 2015.

CHEEMA, P. K. *et al.* International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs. **Current Oncology**, v. 19, n. 3, p. 165–176, 2012.

COHEN, D. Cancer drugs: high price, uncertain value. **BMJ: British Medical Journal**, v. 359, p. 1–4, nov. 2017.

COWLES, E. *et al.* A review of NICE methods and processes across health technology assessment programmes: why the differences and what is the impact? **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 15, n. 4, p. 469–477, 2017.

CRISTIANO, A.; CONTE, E. A teoria crítica da tecnologia em Andrew Feenberg. CIET:EnPED:2018 CONGRESSO INTERNACIONAL DE EDUCAÇÃO E TECNOLOGIAS, 2018, São Carlos. **Anais [...]**. São Carlos, SP: 2018. p. 1–11.

DA COSTA, R. D. F. *et al.* Aquisição de medicamentos para a Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise no sistema federal de compras, 2008 a 2013. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3827–3838, 2015.

DA FONSECA, E. M. How can a policy foster local pharmaceutical production and still protect public health? Lessons from the health–industry complex in Brazil. **Global Public Health**, v. 13, n. 4, p. 489–502, 2018.

DANIELS, N. Decisions about access to health care and accountability for reasonableness. **Journal of Urban Health**, v. 76, n. 2, p. 176–191, jun. 1999

DANIELS, N.; PORTENY, T.; URRITIA, J. Expanded HTA: enhancing fairness and legitimacy. **Kerman University of Medical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 1–3, 2016.

DAVIS, M. C. *et al.* Advancing socio-technical systems thinking: a call for bravery. **Applied Ergonomics**, v. 45, n. 2 Part A, p. 171–180, 2014.

DE FOLTER, J. *et al.* Decision-components of nice’s technology appraisals assessment framework. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 34, n. 2, p. 163–171, 2018.

DE FREITAS LOPES, A. C.; NOVAES, H. M. D.; DE SOÁREZ, P. C. Patient and public involvement in health technology decision-making processes in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 1–10, 2020.

DE SOUZA, L. E. P. F. *et al.* The current challenges of the fight for a universal right to health in Brazil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 24, n. 8, p. 2783–2792, 2019.

DEPARTMENT OF HEALTH. NHS Constitution for England. **The NHS Constitution establishes the principles and values of the NHS in England**, n. July, p. 1, 2015.

DEPARTMENT OF HEALTH & SOCIAL CARE; ABPI. The 2019 Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access - Chapters and Glossary. n. December 2018, p. 75, 2018.

DETIČEK, A.; LOCATELLI, I.; KOS, M. Patient access to medicines for rare diseases in European countries. **Value in Health**, v. 21, n. 5, p. 553–560, 2018.

- DIELEMAN, J. L. *et al.* Factors associated with increases in US health care spending, 1996-2013. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 318, n. 17, p. 1668–1678, 2017.
- DILLON, A.; LANDELLS, L. J. NICE, the NHS, and cancer drugs. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 8, p. 767–768, 2018.
- DRUMMOND, M. F. *et al.* Analytic considerations in applying a general economic evaluation reference case to gene therapy. **Value in Health**, v. 22, n. 6, p. 661–668, 2019.
- DUNCAN, P. *et al.* “Health for All” in England and Brazil? **International Journal of Health Services**, v. 45, n. 3, p. 545–563, 15 jul. 2015.
- DUTILH, H. M. Da produção à avaliação de tecnologias dos sistemas de saúde: desafios do século XXI. From production to evaluation of health systems technologies: challenges for the 21 st century. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. especial, p. 133–140, 2006.
- ELIAS, F. T. S. Avaliação de Tecnologias em Saúde: propósitos e desenvolvimento no mundo e no país. *In*: TOMA, T. S. *et al.* (org.). **Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências**. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017. p. 15-28.
- ELIAS, F. T. S.; ARAÚJO, D. V. How health economic evaluation (HEE) contributes to decision-making in public health care: the case of Brazil. **Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen**, v. 108, n. 7, p. 405–412, 2014.
- ESMAEILZADEH, P.; MIRZAEI, T. Comparison of the UK citizens’ perspectives on the consequences of different Brexit scenarios for healthcare: An experimental study. **Health Policy and Technology**, v. 7, n. 4, p. 325–332, 2018.
- EUNETHTA JOINT ACTION. HTA Core Model Handbook. **The EUnetHTA JA**, v. 2, p. 1–14, 2011.
- EUROPEAN COMMISSION. Directive 2001/83/EC. **Official Journal of the European Communities**, v. L 83, n. November 2012, p. 1–188, 2012.
- EUROPEAN PARLIAMENT. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. **Official Journal of the European Communities**, v. 43, n. L18, p. 1–5, 1999.
- EWBANK, L. The rising cost of medicines to the NHS What’s the story? **The King's Fund**, abr. 2018.
- FEENBERG, A. Critical theory of technology: an overview. **Tailoring Biotechnologies**, v. 1, n. 1, p. 47–64, 2005.

FERRARIO, A. **International experiences with managed entry agreements**. Cambridge: Harvard Medical School, Department of Population Medicine, may 2019.

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. **Social Science and Medicine**, v. 124, p. 39–47, 2015.

FERREIRA, M. R. J.; MENDES, A. N. Commodification in the reforms of the German, French and British health systems. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 23, n. 7, p. 2159–2170, 2018.

FERRY, L.; MURPHY, P.; GLENNON, R. Health and social care. *In*: MURPHY, P. *et al.* **Public service accountability: rekindling a debate**. London: Palgrave MacMillan, 2018. p. 75–90.

FINUCANE, M. L. *et al.* The affect heuristic in judgments of risks and benefits. **Journal of Behavioral Decision Making**, v. 13, n. 1, 2000.

FRANCIS, C. A Tapestry of values: an introduction to values in science. **Agroecology and Sustainable Food Systems**, v. 44, n. 2, p. 276–278, 2020.

FULLMAN, N. *et al.* Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 391, n. 10136, p. 2236–2271, 2018.

GADELHA, C. A. G.; TEMPORÃO, J. G. Development, innovation and health: the theoretical and political perspective of the health economic-industrial complex. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 23, n. 6, p. 1891–1902, 2018.

GAMMIE, T.; LU, C. Y.; BABAR, Z. U. D. Access to orphan drugs: A comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1–24, 2015.

GARRISON, L. P. *et al.* Augmenting cost-effectiveness analysis for uncertainty: the implications for value assessment—rationale and empirical support. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 400-406, 2020.

GIGERENZER, G. Why Heuristics Work. **Perspectives on Psychological Science**, v. 3, n. 1, 2008.

GODMAN, B. *et al.* Barriers for access to new medicines: searching for the balance between rising costs and limited budgets. **Frontiers in Public Health**, v. 6, n. December, p. 328, 2018.

GOMES, H. M. DA S. *et al.* Gastos do sistema público de saúde com tratamento em oncologia. **RAHIS- Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde**, v. 18, n. 2, p. 74–89, 2021.

GOMES, P. T. C. *et al.* Horizon scanning in Brazil: outputs and repercussions. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, n. 111, p. 1–10, 2019.

GONÇALVES, E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. **European Journal of Health Economics**, v. 23, n. 2, p. 155–163, 2022.

GRONDE, T. VAN DER; UYL-DE GROOT, C. A.; PIETERS, T. Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0182613, 16 ago. 2017.

GRUBERT, N *et al.* **Pharmaceutical managed entry agreements - Lessons learned from Europe, the United States, Canada and Australian.** Ottawa: Neil Grubert and MORSE, dec. 2018.

GUIMARÃES, R. Technological incorporation in the Unified Health System (SUS): the problem and ensuing challenges. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 12, p. 4899–4908, 2014.

GUINDO, L. A. *et al.* From efficacy to equity: literature review of decision criteria for resource allocation and healthcare decisionmaking. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 10, p. 1–13, 2012.

GUTIERREZ, L. *et al.* Principles for consistent value assessment and sustainable funding of orphan drugs in Europe. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 10, n. 1, p. 19–22, 2015.

HALABI, S. F. Access to medicines and vaccines. **Intellectual Property and the New International Economic Order**, n. April, p. 91–104, 2018.

HANN, G. *et al.* A Comparison of The Nice Highly Specialised Technology (HST) programme with assessment by The National Authority For Health (HAS; France), and The Federal Joint Committee (G-BA; Germany). **Value in Health**, v. 20, n. 9, p. A569–A570, 2017.

HARRISON, E. F. Inter- disciplinary Models of Decision Making. **Management Decision**, v. 31, n. 8, 1993.

HASAN, S. S.; LU, C. Y. **Chapter 1 – Access to High Cost Medicines: An Overview.** [s.l.]: Elsevier Inc., 2018.

HAUEGEN, R. C. Risk sharing agreements: acordos de partilha de risco e o sistema público de saúde no Brasil - Oportunidades e desafios. 2015. Tese (Doutorado) - Instituto de Economia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015. p. 202.

HIRAI, S. *et al.* **Doenças raras: a urgência do acesso à saúde.** São Paulo: Ativaonline Editora e Serviços Gráficos, 2018.

HOEDEMAKERS, M. *et al.* Value-based person-centred integrated care for frail elderly living at home: a quasi-experimental evaluation using multicriteria decision analysis. **BMJ: British Medical Journal** , v. 12, n. 4, 2022.

HOGERVORST, M. A. *et al.* **Next generation health technology assessment (HTx) to support patient-centred , societally oriented , real-time decision-making on access and reimbursement for health technologies throughout Europe.** 2020.

HOOMANS, T.; SEVERENS, J. L. Economic evaluation of implementation strategies in health care. **Implementation Science: IS**, v. 9, p. 168, 2014.

INTERFARMA. **Uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: análise histórica das avaliações da CONITEC.** São Paulo: Interfarma, 2022.

ISKROV, G.; MITEVA-KATRANZHIEVA, T.; STEFANOV, R. Health technology assessment and appraisal of therapies for rare diseases. *In: Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1031, p. 221–231, 2017.

JAMES, N. *et al.* Effect of the UK postcode lottery on survival of patients with metastatic renal cancer: an audit of outcomes in patients with metastatic renal cancer suitable for treatment with tyrosine kinase inhibitors. **Clinical Oncology**, v. 21, n. 8, p. 610–616, 2009.

JAROSŁAWSKI, S.; TOUMI, M. Design of Patient Access Schemes in the UK: influence of health technology assessment by the National Institute for Health and Clinical Excellence. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 9, n. 4, p. 209–215, 2011.

KALIKS, R. A. *et al.* Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. Differences in systemic cancer treatment in Brazil: my Public Health System is different from your Public Health System. **Brazilian Journal Of Oncology**, v. 13, n. 1344, p. 1–121, 2017.

KAROLINE, V. *et al.* Public engagement in health technology assessment in Brazil: the case of the Trastuzumab public consultation. **BMC Health Services Research**, v. 19, n. 762 , p. 1–11, 2019.

KLEINHOUT-VLIEK, T. *et al.* Around the tables – contextual factors in healthcare coverage decisions across western europe. **International Journal of Health Policy and Management**, v. 9, n. 9, p. 390–402, 2020.

KNIGHT, F. **Risk, uncertainty and profit, 1921**. University of Illinois at Urbana-Champaign's Academy for Entrepreneurial Leadership Historical Research Reference in Entrepreneurship, 1921. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1496192###. Acesso em: 24 nov. 2022.

KÖRGE, K. *et al.* Evaluation of the HTA core model for national health technology assessment reports: Comparative study and experiences from European countries. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 33, n. 6, p. 644–653, 2017.

KRISTENSEN, F. B. *et al.* The HTA Core Model® -10 Years of Developing an International Framework to Share Multidimensional Value Assessment. **Value in Health**, v. 20, n. 2, p. 244–250, 2017.

KUCHENBECKER, R.; POLANCZYK, C. A. Institutionalizing health technology assessment in Brazil: challenges ahead. **Value in Health Regional Issues**, v. 1, n. 2, p. 257–261, 2012.

LA, S. U. S.; LUANNA, S. U. S. A saúde como objeto de consumo : uma análise sobre as demandas e consultas públicas de incorporação de medicamentos no SUS. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v. 4, n. 4, p. 145–163, 2015.

LAKDAWALLA, D. N. *et al.* Defining Elements of value in health care—a health economics approach: an ISPOR special task force report [3]. **Value in Health**, v. 21, n. 2, p. 131–139, 2018.

LEITE, S.; CALNAN, M. Pharmaceutical policy as a right and as a service: reflections on population trust. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 9, n. 3, p. 1–3, 2019.

LIMA, L. D. de; CARVALHO, M. S.; COELI, C. M. Sistema Único de Saúde: 30 anos de avanços e desafios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, n. 7, p. 1–2, 2018.

LIMA, S. G. G.; BRITO, C. DE; ANDRADE, C. J. C. DE. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1709–1722, 2019.

LOPES, G. D. L.; DE SOUZA, J. A.; BARRIOS, C. Access to cancer medications in low- and middle-income countries. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 10, n. 6, p. 314–322, 2013.

LOUSADA, M.; LIGIA, M.; VALENTIM, P. Modelos de tomada de decisão e sua relação com a informação orgânica. **Perspectivas em Ciência da Informação**. v. 16, n. 1, p. 147–164, 2010.

LUIZA, V. L. *et al.* Pharmaceutical Policy in Brazil. *In: BABAR, Z. U. D. (ed). Pharmaceutical policy in countries with developing healthcare systems.* [s.l]: Springer, 2017. p. 123-149.

MACATRÃO, L. *et al.* Evaluation of demands of inclusion , exclusion and alteration of technologies in the Brazilian Health System submitted to the National Committee on Technology Incorporation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 2, p. 1–12, 2015.

MACHADO, C. V.; DE LIMA, L. D.; DE FARIA BAPTISTA, T. W. Health policies in Brazil in times of contradiction: Paths and pitfalls in the construction of a universal system. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, supp. 2, 2017.

MADI, M. R.; GUIDO, G.; IL, C. Organization of the cancer network in SUS: evolution of the care model. **Clinics**, v. 73, supp. 1, p. 1–6, 2018.

MARTINUS, A. *et al.* The sociology of rationing: Towards increased interdisciplinary dialogue - A critical interpretive literature review. **Sociology of Health and Illness**, v. 44, n. 8, p. 1287–1304, 2022.

MASON, A. R.; DRUMMOND, M. F. Public funding of new cancer drugs: is NICE getting nastier? **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 7, p. 1188–1192, 2009.

MATHES, T. *et al.* Pay for performance for hospitals. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2019, n. 7, 2019.

MEDEIROS, E. A. de; AMORIM, G. C. C. Análise textual discursiva: dispositivoanalítico de dados qualitativos para apesquisa em educação. **Laplage em Revista**, v. 3, n. 3, p. 247–260, 2017.

MEDEIROS, M. Consequências da judicialização das políticas de saúde : custos de medicamentos para as mucopolissacaridoses. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 3, p. 479–489, 2012.

MEJÍA, A. *et al.* Value-based pricing in Latin America: How far away are we? **Value in Health Regional Issues**, v. 7, p. 1–5, 2018.

MINAYO, M. C. S. Ciência, técnica e arte: o desafio da pesquisa social. *In: MINAYO, M. C. S (org.). Pesquisa Social: teoria, método e criatividade.* Petrópolis, Vozes,p. 80, 2001.

MIYAZAKI, S. Tendências e perspectivas de desenvolvimento de ligas com memória de forma. **J-STAGE**, v. 46, 2007.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009.

MONTEKIO, V. B.; MEDINA, G.; AQUINO, R. Sistema de salud de brasil. **Salud Publica de Mexico**, v. 53, n. SUPPL. 2, 2011.

MORAES, R. Uma tempestade de luz: a compreensão possibilitada pela análise textual discursiva. **Ciência & Educação**, v. 9, n. 2, p. 191–211, 2003.

MORCHE, J. *et al.* GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. **Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen**, v. 150–152, p. 124–133, 2020.

MOREIRA, T. Health care rationing in an age of uncertainty: a conceptual model. **Social Science and Medicine**, v. 72, n. 8, p. 1333–1341, 2011.

MORGAN, S. G.; BATHULA, H. S.; MOON, S. Pricing of pharmaceuticals is becoming a major challenge for health systems. **BMJ: British Medical Journal**, v. 368, p. 1–4, 2020.

MOUSAVI, S.; GIGERENZER, G. Risk, uncertainty, and heuristics. **Journal of Business Research**, v. 67, n. 8, p. 1671–1678, 2014.

NACAZUME, J.; VILELA BULGARELI, J. Incorporação das tecnologias em saúde e o alinhamento às necessidades de saúde no SUS. **JMPHC: Journal of Management & Primary Health Care**, v. 14, n. spec, p. e017, 2022.

NEUMANN, P. J.; COHEN, J. T. QALYs in 2018-advantages and concerns. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 24, p. 2473–2474, 2018.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. **Interim process and methods of the highly specialised technologies programme**. London: NICE, 2013. p. 1–12.

NICE. National Institute for Health and Care Excellence. **NICE citizens council report**. London: NICE, 2004.

NICOD, E. *et al.* HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. **Health Policy**, v. 123, n. 2, p. 140–151, 2019.

NITA, M. E. *et al.* **Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

NOVAES, H. M. D.; DE SOÁREZ, P. C. Organizações de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, p. 1–14, 2016.

NOVAES, H. M. D.; DE SOÁREZ, P. C. Health Technologies Assessment: origins,

development, and current challenges. In the international and Brazilian scenarios. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 8, 2020.

NOVAES, H. M. D.; ELIAS, F. T. S. Use of health technology assessment in decision-making processes by the Brazilian Ministry of Health on the incorporation of technologies in the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. S7–S16, 2013.

NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. de. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. suppl 2, p. 1–14, 2016.

NUIJTEN, M. Evaluation and valuation of innovative medicinal products. **Journal of Rare Diseases Research & Treatment**, v. 2, n. 1, p. 1–11, 2017.

O'ROURKE, B.; OORTWIJN, W.; SCHULLER, T. Announcing the new definition of health technology assessment. **Value in Health**, v. 23, n. 6, 2020.

O'ROURKE, B.; OORTWIJN, W.; SCHULLER, T. The new definition of health technology assessment: a milestone in international collaboration. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 36, n. 3, p. 187–190, 2022.

OLIVEIRA, L. C. F. de; NASCIMENTO, M. A. A. DO; LIMA, I. M. S. O. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. **Saúde em Debate**, v. 43, n. spe5, p. 286–298, 2019.

OORTWIJN, W. *et al.* Towards integrated health technology assessment for improving decision making in selected countries. **Value in Health**, v. 20, n. 8, p. 1121–1130, 2017.

PACHUR, T.; HERTWIG, R.; STEINMANN, F. How do people judge risks: availability heuristic, affect heuristic, or both? **Journal of Experimental Psychology: Applied**, v. 18, n. 3, p. 314–330, 2012.

PACKER, C.; FUNG, M.; STEVENS, A. Analyzing 10 years of early awareness and alert activity in the United Kingdom. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 28, n. 3, p. 308–314, 2012.

PAHO. Pan American Health Organization. **Access to high-cost medicines in the Americas: situation, challenges and perspectives**. Technical Series No. 1 - Essential Medicine, Access, and Innovation. Washington, D.C: PAHO, 2010.

PARANHOS, R *et al.* **Uma introdução aos métodos mistos**. Sociologias, Porto Alegre, 18, nº 42, p. 384-411, 2016.

PARÉ, G. *et al.* Synthesizing information systems knowledge: A typology of literature

reviews. **Information and Management**, v. 52, n. 2, p. 183–199, 2015.

PATIAS, N. D.; HOHENDORFF, J. von. Quality criteria for qualitative research articles. **Psicologia em Estudo**, v. 24, p. 1–14, 2019.

PAULY, M. V. *et al.* Cost-effectiveness analysis of branded drugs with market demand and insurance. **Value in Health**, v. 24, n. 10, p. 1476–1483, 2021.

PAUWELS, K. *et al.* Managed entry agreements for oncology drugs: lessons from the European experience to inform the future. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. APR, p. 1–8, 2017.

PENCHANSKY, R.; THOMAS, J. W. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. **Medical Care**, v. 19, n. 2, p. 127–140, 1981.

PEREIRA, V. C.; BARRETO, J. O. M.; NEVES, F. A. DA R. Health technology reassessment in the Brazilian public health system: analysis of the current status. **PLOS ONE**, v. 14, n. 7, p. 1–18, 2019.

PETTITT, D.; RAZA, S.; SMITH, J. The limitations of QALY: a literature review. **Journal of Stem Cell Research & Therapy**, v. 6, n. 4, jan. 2016.

PUBLIC HEALTH BEFORE PRIVATE PROFIT. **Medicines for the many: public health before private profit**. London: Labour, 2019. p. 1–52.

RAFTERY, J. Health economic evaluation in England. **Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen**, v. 108, n. 7, p. 367–374, 2014.

RAWLINS, M. D.; CULYER, A. J. Education and debate. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. **BMJ: British Medical Journal**, v. 329, n. July, p. 224–227, 2004.

RIBEIRO, T. R.; NOBRE, M. R. C.; CAMPINO, A. C. C. Avaliação crítica de estudos de custo-efetividade de medicamentos oncológicos recomendados para incorporação pela Conitec no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 12, n. 2, p. 155–163, 2020.

RICHTER, T. *et al.* Rare disease terminology and definitions - a systematic global review: report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. **Value in Health**, v. 18, n. 6, p. 906–914, 2015.

RIZVI, S. S. *et al.* The political economy of universal health coverage: A systematic narrative review. **Health Policy and Planning**, v. 35, n. 3, p. 364–372, 2020.

RODRIGUES FILHO, F. J.; PEREIRA, M. C. O perfil das tecnologias em saúde incorporadas no SUS de 2012 a 2019: quem são os principais demandantes? **Saúde em**

Debate, v. 45, n. 130, p. 707–719, 2021.

ROTTEVEEL, A. H. *et al.* What influences the outcome of active disinvestment processes in healthcare? A qualitative interview study on five recent cases of active disinvestment. **BMC Health Services Research**, v. 21, n. 1, p. 1–12, 2021.

ROVER, M. R. M. *et al.* Acesso a medicamentos de alto preço em Brasil: La perspectiva de médicos, farmacéuticos y usuarios. **Gaceta Sanitaria**, v. 30, n. 2, p. 110–116, mar. 2016.

SANTOS, A. S. *et al.* Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 0, n. 0, 2018.

SCHEUNEMANN, L. P.; WHITE, D. B. The ethics and reality of rationing in medicine. **Chest**, v. 140, n. 6, p. 1625–1632, 2011.

SCHWARTZ, I. V. D. *et al.* Clinical genetics and public policies: how should rare diseases be managed? **Clinical and Biomedical Research**, v. 34, n. 2, 2014.

SCHWARZER, R. *et al.* Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 4, n. 5, p. 485–504, 2015.

SCHWINGSHACKL, L.; RÜSCHEMEYER, G.; MEERPOHL, J. J. How to interpret the certainty of evidence based on GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). **Urologe**, v. 60, n. 4, p. 444–454, 2021.

SECOLI SR *et al.* Avaliação de tecnologia em saúde II. A análise de custo-efetividade. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 4, p. 329, 2010.

SHIELDS, G. E.; ELVIDGE, J. Challenges in synthesising cost-effectiveness estimates. **Systematic Reviews**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2020.

SILVA, E. N. da; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Incerteza em estudos de avaliação econômica. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 26, n. 1, p. 211–213, 2017.

SILVA, H. P. da; ELIAS, F. T. S. Incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde do Canadá e do Brasil: perspectivas para avanços nos processos de avaliação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. suppl 2, p. 1–14, 2019.

SIMABUKU, E. M. G. *et al.* Comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS e a judicialização do acesso à saúde. **Gestão & Saúde**, v. 6, supl 4, 2015.

SOÁRES, C. P. Avaliação de Tecnologias em Saúde: informada pela ciência ou a serviço da

política ? **Revista de Saúde Pública**, v. 55, n. 4, p. 1–6, 2021.

SOAREZ, P. C. de; NOVAES, H. M. D. Limiars de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 4, 2017.

SOUZA, M. V. de *et al.* Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. suppl 3, p. 3443–3454, nov. 2010.

SOUZA FILHO, B. A. B. de; STRUCHINER, C. J. Uma proposta teórico-metodológica para elaboração de modelos teóricos. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 29, n. 1, p. 86–97, 2021.

SOUZA, K. A. de O.; SOUZA, L. E. P. F. de. Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde: as racionalidades do processo de decisão da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Saúde em Debate**, v. 42, n. spe2, p. 48–60, 2018.

SOUZA, K. A. de O.; SOUZA, L. E. P. F. de; LISBOA, E. S. Ações judiciais e incorporação de medicamentos ao SUS: a atuação da Conitec. **Saúde em Debate**, v. 42, n. 119, p. 837–848, 2018.

SPIEGEL, T.; CAULLIRAUX, H. M. A tomada de decisão diante da racionalidade limitada: revisão da literatura. **Ciências & Cognição**, v. 18, n. 2, p. 186-207–207, 2013.

STAFINSKI, T. *et al.* HTA decision - making for drugs for rare diseases : comparison of processes across countries. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, p. 1–14, 2022.

STEPHENS, J.; HANKE; DOSHI, J. International survey of methods used in health technology assessment (HTA): does practice meet the principles proposed for good research? **Comparative Effectiveness Research**, v. 2, p. 29-44, 2012.

TAMACHIRO, S. T. *et al.* A indústria farmacêutica interfere na sustentabilidade do sistema de saúde pública no Brasil ? Uma reflexão sobre a pressão por incorporação de medicamentos **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 7, 2022.

TERRA, F. H. B.; GOUDARD, G. C. Incerteza, tomada de decisão, hábito e instituição: uma possível articulação entre keynesianos e neoinstitucionalistas. **Economia e Sociedade**, v. 27, n. 3, p. 713–742, 2018.

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. **Regulation (EC) nº 141/2000**. 2000. p. 1–9.

TIMMINS, N.; APPLEBY, J.; RAWLINS, M. **A terrible beauty - a short history of NICE**. Mueang Nonthaburi: Amarín Printing and Publishing Public, 2016.

TROWMAN, R.; POWERS, A.; OLLENDORF, D. A. Considering and communicating

uncertainty in health technology assessment. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 37, n. 1, p. e74, 2021.

UNITED KINGDOM. Department of Health. **Accelerated access review: final report**. London: Crown, october, 2016.

UNITED KINGDOM. National Health Service. **England and NHS improvement funding and resource 2019/20: supporting 'The NHS Long Term Plan'**. London: National Health Service (NHS), 2019. p. 9–13.

UNITED KINGDOM. National Health Service. National Cancer Transformation Programme. **Achieving world-class cancer outcomes: a strategy for England 2015-2020**. Progress report 2016-17. London: National Health Service (NHS), 2017.

VALLEJO-TORRES, L. *et al.* On the estimation of the cost-effectiveness threshold: why, what, how? **Value Health**, v. 19, n. 5, 558–566, 2016.

VARGAS-PELÁEZ, C. M. *et al.* Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines - a scoping study. **Social Science and Medicine**, v. 121, p. 48–55, 2014.

VARPIO, L. *et al.* The distinctions between theory, theoretical framework, and conceptual framework. **Academic Medicine**, v. 95, n. 7, p. 989–994, 2020.

VERA LUCIA LUIZA, MARIA AUXILIADORA OLIVEIRA, GABRIELA COSTA CHAVES, MATTHEW B. FLYNN, AND J. A. Z. B. Pharmaceutical policy in countries with developing healthcare systems. *In: **Pharmaceutical Policy in Countries with Developing Healthcare Systems***. : Springer International Publishing p. 1–430.

VIANA, A. L. A.; SILVA, H. P. DA; ELIAS, P. M. E. Economia política da saúde: Introduzindo o debate The political economy of health: Introducing the debate. **Divulgação em Saúde para Debate**, v. 37, n. January 2007, p. 7–20, 2007.

VIANA, A. L. D'ÁVILA *et al.* Development policy for the Brazilian health industry and qualification of national public laboratories. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. suppl 2, p. 1–14, 2016.

VICENTE, G.; CUNICO, C.; LEITE, S. N. Transformando incertezas em regulamentação legitimadora? As decisões das agências NICE e CONITEC para doenças raras. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 77, n. 26, p.5533-5546, 2021.

VICENTE, G. *et al.* Pharmaceutical policies for gaining access to high-priced medicines : a comparative analysis between England and Brazil. **Saúde em debate**, v. 46, n. 134, p. 886-905, 2022

VIEIRA, F. Evidências econômicas de intervenções em saúde sob a perspectiva do sistema

único de saúde: por que e para que produzi-las e utilizá-las? **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 9, n. 2, p. 229–236, 2017.

VIEIRA, F. S. **Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016**. TP 2356. Rio de Janeiro: IPEA, 2018. p. 7–10.

VIEIRA, F. S.; MENDES, L.; SERVO, S. Capítulo 19 - Avaliação e decisão sobre tecnologias em saúde no SUS : uma análise de fatores de influência sobre o processo decisório. In: KOGA, N. M. *et al.* (org.). **Políticas públicas e usos de evidências no Brasil: conceitos, métodos, contextos e práticas**. Brasília: IPEA, 2022.

VIEIRA, F. S.; SERVO, L. M. S.; PIOLA, S. F. Uso de evidências científicas na avaliação da incorporação de tecnologias em saúde no SUS: uma análise preliminar. **Boletim de Análise Político-Institucional (BAPI)**, n. 24, nov. 2020.

VOGLER, S. *et al.* How can pricing and reimbursement policies improve affordable access to medicines? Lessons learned from European countries. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 15, n. 3, p. 307–321, 2017.

VOGLER, S. **Access to High-Cost Medicines in Europe**. [s.l.]: Elsevier Inc., 2018.

VOGLER, S.; SCHNEIDER, P.; ZIMMERMANN, N. Evolution of average European medicine prices: implications for the methodology of external price referencing. **PharmacoEconomics - Open**, v. 3, n. 3, p. 303–309, 2019.

VOGLER, S.; ZIMMERMANN, N.; BABAR, Z. U. D. Price comparison of high-cost originator medicines in European countries. **Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 17, n. 2, p. 221–230, 2017.

VOGLER, S.; ZIMMERMANN, N.; DE JONCHEERE, K. Policy interventions related to medicines: Survey of measures taken in European countries during 2010–2015. **Health Policy**, v. 120, n. 12, p. 1363–1377, dez. 2016.

VOLLMER, L. *et al.* Pro72 market access, pricing and reimbursement processes for orphan drugs in the Eu-5 countries: a comparative assessment. **Value in Health**, v. 22, n. November, p. S854, 2019.

WAHLSTER, P. *et al.* Barriers to access and use of high cost medicines: a review. **Health Policy and Technology**, v. 4, n. 3, p. 191–214, 2015.

WALLEY, T. Health technology assessment in England: Assessment and appraisal. **Medical Journal of Australia**, v. 187, n. 5, p. 283–285, 2007.

WANG, D. *et al.* Health technology assessment and judicial deference to priority-setting decisions in healthcare: Quasi-experimental analysis of right-to-health litigation in Brazil.

Social Science and Medicine, v. 265, 2020.

WATKINS, J. B. Augmenting cost-effectiveness analysis will not improve affordability. **JMCP: Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 407–408, 2020.

WHITEHEAD, S. J.; ALI, S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. **British Medical Bulletin**, v. 96, p. 5–21, 2010.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, 2005.

WHO-EUROPE. World Health Organization. Regional Office for Europe. **Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research**. Copenhagen: WHO-Europe, mar. 2015. p. 1–184.

WHYTE, S. *et al.* Estimating the cost-effectiveness of implementation: is sufficient evidence available? **Value in Health**, v. 19, n. 2, p. 138–144, 2016.

WHO. World Health Organization. **Guideline on country pharmaceutical pricing policies**. Geneva: WHO, 2015. p. 134.

YUBA, T. Y.; NOVAES, H. M. D.; de SOÁREZ, P. C. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: Operational procedures, evidence use and recommendations. **Health Research Policy and Systems**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2018.

ZIMMERMANN, I. R. *et al.* A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 6, (Supl. 4). p.3043-65 2015.