

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos  
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Luiza Vasconcelos Biglia

**Desenvolvimento e validação de critérios diferenciados para Avaliação  
de Tecnologias em Saúde (ATS) de doenças raras no SUS**

São Paulo

2023

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos  
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Luiza Vasconcelos Biglia

**Desenvolvimento e validação de critérios diferenciados para Avaliação  
de Tecnologias em Saúde (ATS) de doenças raras no SUS**

Versão Corrigida

Dissertação para obtenção do título de  
**MESTRE;**

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patricia Melo Aguiar

São Paulo  
2023

Luiza Vasconcelos Biglia

Desenvolvimento e validação de critérios diferenciados para **Avaliação de Tecnologias em Saúde** (ATS) de doenças raras no SUS

Comissão julgadora da Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Profa. Dra. Patricia Melo Aguiar

1º Examinador

2º Examinador

3º Examinador

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2023.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pela autora, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:  
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

B593d Biglia, Luiza Vasconcelos  
Desenvolvimento e validação de critérios diferenciados para Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) de doenças raras no SUS / Luiza Vasconcelos Biglia. - São Paulo, 2024.  
76 p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Farmácia.  
Orientador: Aguiar, Patricia Melo

1. Avaliação de tecnologias em saúde. 2. Doenças raras. 3. ATS para doenças raras. 4. Validação de conteúdo. I. T. II. Aguiar, Patricia Melo, orientador.

Aos meus pais, que sempre foram os maiores incentivadores dos meus estudos. Serei eternamente grata.

## AGRADECIMENTOS

Eu tenho uma memória muito vívida da minha infância, minha mãe sempre me dizia “Você vai estudar na USP”. Hoje, além de ter me graduado na FCF-USP, estou perto de receber um título de Mestre pela mesma Universidade.

Difícil não lembrar das palavras da minha mãe com emoção e gratidão neste momento. Sei de todo sacrifício que ela e meu pai fizeram por mim e pelo meu irmão enquanto crescíamos, principalmente para que pudéssemos nos dedicar aos estudos. Me faltam palavras para demonstrar o tamanho da minha gratidão.

Agradeço ao meu companheiro e melhor amigo, Gustavo, que passou os últimos quase três anos me ouvindo falar “tenho que estudar/escrever para o mestrado”, desde o projeto até o depósito. Foram muitas mudanças em nossas vidas de lá para cá e sei que nenhuma foi fácil. Obrigada pela parceria, compreensão e por cuidar da nossa casa e da Bonnie – quase que sozinho.

Por fim, agradeço a minha querida orientadora, Professora Patricia Melo Aguiar, que me acompanha na jornada acadêmica desde o início da faculdade, passando pelo TCC, algumas publicações e agora a dissertação de mestrado. Obrigada pela paciência durante todo o processo, principalmente nos momentos que acreditei que não conseguiria terminar.

*Não se pode escrever nada com indiferença.*

**Simone de Beauvoir**

## RESUMO

BIGLIA, L.V. **Desenvolvimento e validação de critérios diferenciados para Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) de doenças raras no SUS.** 2023. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de ciências Farmacêuticas, Universidade de São de Paulo, São Paulo, 2023.

**Introdução:** Considerando o cenário atual de restrições orçamentárias na área da saúde, aumenta-se a responsabilidade na tomada de decisões para garantir que os medicamentos necessários cheguem aos pacientes. Diante das dificuldades de avaliação da incorporação de medicamentos para doenças raras, é fundamental o estabelecimento e padronização desses critérios diferenciados para adicionar transparência e auxiliar na tomada de decisão de comissões de avaliação de tecnologia, como a Conitec.

**Objetivo:** O acesso a medicamentos para doenças raras é um desafio para os sistemas de saúde, especialmente aqueles com financiamento público como o Brasil. O objetivo deste estudo é propor e validar critérios diferenciados para ATS de medicamentos para doenças raras no Brasil.

**Métodos:** Foi realizada uma revisão de escopo nas bases PubMed, LILACS, Scopus e Embase até março/2022. Foram incluídas publicações que abordam os critérios utilizados por agências de ATS em países com sistemas públicos de saúde ao avaliar recomendações de reembolso de medicamentos para doenças raras. Com base nos resultados, foi proposta uma matriz de critérios diferenciados para ATS de doenças raras para o Brasil. A validade de conteúdo foi realizada em três rodadas utilizando painel Delphi e metodologia de Índice de Validade de Conteúdo (CVR) utilizada para avaliar a classificação dos 18 *stakeholders* consultados.

**Resultados:** 29 critérios foram identificados na revisão de escopo e selecionados para compor a matriz de critérios proposta para o Brasil. Após três rodadas Delphi, a matriz final compreendeu 15 critérios categorizados em quatro domínios: fatores relacionados com a doença, fatores relacionados com o tratamento, fatores sociais e políticos e fatores econômicos. Entre os critérios mais bem avaliados considerando o atributo relevância estavam ‘definição de desfechos relevantes’, ‘impacto na qualidade de vida’, ‘participação de pacientes e especialistas na doença no processo’, ‘redução de preços’ e ‘diferentes limiares de custo-efetividade’. Por outro lado, a ‘confidencialidade de preços’ teve uma avaliação negativa assim como ‘limiar de impacto orçamentário’ e ‘disponibilidade para aceitar maior incerteza na evidência clínica’, não fazendo parte da matriz final.

**Conclusão:** Uma matriz validada de critérios diferenciados para avaliação de medicamentos para doenças raras pode contribuir para uma melhor eficiência do sistema de saúde no Brasil e inspirar o desenvolvimento de uma orientação local para avaliação de ATS de medicamentos para doenças raras.

**Palavras-chave:** Doenças raras, Sistema Único de Saúde, Avaliação da Tecnologia, Estudo de Validação.

## ABSTRACT

BIGLIA, L.V. **Development and validation of differentiated criteria for Health Technology Assessment (HTA) of rare diseases in the Brazilian Unified Health System (SUS)**. 2023. Dissertation (Master's) – Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São de Paulo, São Paulo, 2023.

**Introduction:** Considering the current scenario of budget constraints in healthcare, the responsibility in decision-making is increased to ensure that the necessary medications reach the patients who benefit the most. In view of the difficulties of evaluating the incorporation of an orphan drug, it is essential to establish these differentiated criteria for rare diseases that assist the evaluation of orphan drugs by health technology assessment committees, such as CONITEC.

**Objective:** Access to drugs for rare diseases is challenging to healthcare systems, especially those with public funding as Brazil. The aim of this study is to propose and validate a differentiated framework for rare disease drugs HTA in Brazil.

**Methods:** A comprehensive literature review was performed on PubMed, LILACS, Scopus, and Embase until March/2022. Publications addressing the criteria used by HTA agencies in countries with public healthcare systems when evaluating reimbursement recommendations for orphan drugs were included. Based on the findings, a differentiated criteria framework for rare disease HTA was proposed for Brazil. Content validity was performed in three rounds using a Delphi panel and Content Validity Ratio (CVR) methodology used to evaluate the experts rating.

**Results:** 29 HTA criteria for rare disease drugs were identified to compose the Brazilian framework. After three Delphi rounds, the final value framework comprised 15 criteria categorized into four domains: disease-related factors, treatment-related factors, social and political factors, and economic factors. Among the most well-rated criteria considering the relevance attribute were 'definition of relevant outcomes', 'impact on quality of life', 'participation of patients and disease specialists in the process', 'price reduction' and 'different cost-effectiveness threshold'. On the other hand, 'price confidentiality' had a negative evaluation as well as 'budget impact threshold' and 'willingness to accept greater uncertainty in clinical evidence', being out of the final framework.

**Conclusion:** A validated matrix of differentiated criteria for evaluating orphan drugs may contribute for a better healthcare system efficiency in Brazil and inspire the development of a local guidance for rare-disease drugs HTA evaluation.

**Keywords:** Rare diseases, Unified Health System, Health Technology Assessment, Validation Study.

## RELAÇÃO DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Estratégia de busca nas bases de dados.	24
<b>Tabela 2.</b> Valores Críticos para a Razão de Validade de Conteúdo.	31
<b>Tabela 3</b> Critérios de ATS adotados em países selecionados de acordo com o modelo do sistema de saúde.	35
<b>Tabela 4</b> Critérios derivados da revisão de escopo dispostos entre os nove domínios propostos pelo EUnetHTA.	38
<b>Tabela 5</b> Versão inicial da matriz de critérios de ATS proposta para doenças raras no Brasil-SUS.	39
<b>Tabela 6</b> Características dos <i>stakeholders</i> que participaram deste estudo.	40
<b>Tabela 7</b> Validade de conteúdo da matriz de critérios proposta em sua versão inicial.	44
<b>Tabela 8</b> Validade de conteúdo dos atributos que foram reprovados na primeira rodada.	45
<b>Tabela 9</b> Validade de conteúdo dos atributos que foram reprovados na segunda rodada.	46
<b>Tabela 10</b> Versão final e validada da matriz de critérios de ATS proposta para doenças raras no Brasil-SUS.	47

## RELAÇÃO DE FIGURAS

**Figura 1** Fluxograma PRISMA do processo de revisão de escopo . 33

**Figura 2** Fluxograma das etapas envolvidas na proposição e validação dos critérios. 43

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu (Improvement of the Medical Service Rendered)
ATS	Avaliação de Tecnologia em Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DOU	Diário Oficial da União
EMA	European Medicines Agency
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
JBI	Joanna Briggs Institute
LILACS	Latin American and Caribbean Health Sciences Literature
LSDP	Life Saving Drugs Program
NHI	National Health Insurance
NHS	National Health System
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCC	Population, Concept and Context
PHI	Private Health Insurance
PNM	Política Nacional de Medicamentos
PRISMA-ScR	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - extension for Scoping Reviews
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
RVC	Razão de Validade de Conteúdo
SHI	Social Health Insurance
SMR	Service Médical Rendu (Medical Service Rendered)
SUS	Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1.	14	
		Sobre Avaliação de Tecnologias em Saúde no SUS 13
		Sobre doenças raras e o contexto de Avaliação de Tecnologias em Saúde 16
		Sobre a necessidade de critérios diferenciados para ATS em doenças raras 18
		Sobre modelos de sistemas de saúde e a relação com ATS 19
		Sobre o sistema de saúde brasileiro e a proposição e validação de critérios de ATS 20
2.	23	
		Objetivo geral 22
		Objetivos específicos 22
3.	24	
		Desenho do estudo 23
		Identificação de critérios internacionais de ATS para doenças raras 23
		Proposição de matriz de critérios de ATS para doenças raras no SUS 27
		Validação da matriz de critérios de ATS para doenças raras no SUS 29
		Questões éticas 31
4.	34	
		Identificação de critérios internacionais de ATS para doenças raras 33
		Proposição de matriz de critérios de ATS para doenças raras no SUS 36
		Validação da matriz de ATS para doenças raras no SUS 40
5.	49	
6.	54	
7.	56	
8.	62	

## 1. INTRODUÇÃO

No âmbito da saúde pública no Brasil, foi criada em 1990 a Lei nº 8.080 que constituiu o Sistema Único de Saúde (SUS) que tem como princípios a Universalidade, a Integralidade e a Equidade (1), respeitando o Art. nº 196 da Constituição de 1988 “a saúde é um direito de todos e dever do Estado” (2).

Quando se discute direito à saúde no Brasil, o medicamento é um elemento muito importante (3). Apesar da implementação de políticas públicas a partir da década de 1990, como a Política Nacional de Medicamentos (PNM), a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), a Política de Medicamentos Genéricos e o Programa Farmácia Popular, a garantia de disponibilidade, acessibilidade e uso racional de medicamentos se tornaram um desafio, principalmente diante do aumento crescente da demanda (3,4).

### *Sobre Avaliação de Tecnologias em Saúde no SUS*

O processo de incorporação de tecnologias no SUS passou a ser normatizado no país em 2006 com a instituição da Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde – Citec/MS (5,6). A missão da Citec era conduzir o processo de incorporação de tecnologias considerando aspectos sociais e de gestão do SUS, ainda que sem dispor de prazos de análise, recomendação ou disponibilização de tecnologias ao SUS. Também não havia obrigatoriedade de realização de consulta pública sobre as demandas avaliadas, nem estava prevista a participação de representantes da sociedade (5,7).

Publicada em 2010 pelo Ministério da Saúde, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) passou a discutir alguns pontos da avaliação de tecnologias em saúde, entre eles a disponibilização e a difusão de novas tecnologias com impactos sobre os sistemas de saúde e, conseqüente, pressão para incorporação, ainda que

o conhecimento sobre sua efetividade, segurança e uso de recursos financeiros não fossem totalmente esclarecidos. Esta Política tem o objetivo de garantir ganhos de saúde, por meio de tecnologias seguras e eficazes, considerando também os recursos disponíveis (8).

Tendo em vista a necessidade crescente de eficiência na alocação dos recursos, a Lei 8.080 foi alterada em 28 de abril de 2011 por meio da publicação da Lei 12.401, que instituía uma comissão de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) para auxiliar o Ministério da Saúde na tomada de decisão a respeito de novas tecnologias no SUS. Esta comissão foi chamada de Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) (9). Dentre as principais inovações estabelecidas pela Lei 12.401 estão: a análise das solicitações de incorporação de tecnologias com base em eficácia, segurança e em estudos de impacto no sistema; a participação da sociedade garantida por meio de representantes do Conselho Nacional de Saúde (CNS); o estabelecimento de prazos para conclusão do processo administrativo de incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias (180 dias corridos, prorrogáveis por mais 90, contados a partir da data em que foi protocolado o requerimento); a obrigatoriedade de consulta pública e a possibilidade de audiência pública, a depender da relevância da matéria (10). Sendo assim, o nascimento da Conitec imprimi avanços frente à Citec, passando a substituí-la (11,12).

O processo de avaliação de tecnologia em saúde comandado pela Conitec passa pelas seguintes etapas (13,14):

1. Instauração de processo administrativo contendo a demanda de incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde no SUS;
2. Análise da conformidade documental;
3. Análise por técnicos em ATS do MS ou Núcleos de Avaliação de tecnologias (NATs);
4. Reunião entre membros do Comitê de Medicamentos para discussão da

tecnologia avaliada e perspectiva do paciente;

5. Emissão de relatório de recomendação preliminar pelo Comitê de Medicamentos;

6. Consulta pública;

7. Reunião entre membros do Comitê de Medicamentos para discussão da tecnologia pós consulta pública para recomendação final;

8. Decisão final pelo Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde do MS (SECTICS/MS), que poderá ser precedida por audiência pública;

9. Publicação da decisão em Diário Oficial da União (DOU). A oferta ao SUS é efetivada, pelas áreas técnicas, no prazo máximo de 180 dias, a partir da publicação da decisão de incorporação da tecnologia em saúde ou da publicação do protocolo clínico e diretriz terapêutica.

Ainda que a Lei nº 12.401 de 2011 tenha definido importantes fluxos de avaliação de tecnologias no SUS, assim como prazos legais e a obrigatoriedade da participação social, as diretrizes metodológicas para orientar os demandantes na construção de seus dossiês passaram a ser discutidos e publicados nos anos seguintes (10,15). Estas diretrizes também são importantes pois representam o entendimento técnico da Conitec a respeito das variáveis e resultados esperados de avaliações de tecnologias, pautando, delimitando e auxiliando a tomada de decisão (15). No entanto, quando as tecnologias avaliadas se referem a doenças raras, acredita-se que os critérios de avaliação poderiam ser diferenciados daqueles comumente utilizados para doenças prevalentes (9,16–18). Como demonstrado por Lopes-Jr e colaboradores (2022), Nicod e colaboradores (2017), Nestler-Parr e colaboradores (2018), este é um desafio de ATS ao redor do mundo e, ao mesmo tempo, particular de cada país devido às priorizações de políticas públicas de saúde e desenvolvimento econômico (16–18).

## *Sobre doenças raras e o contexto de Avaliação de Tecnologias em Saúde*

Atualmente, a área de ATS tem como grande desafio a garantia de que também sejam realizadas análises, registros, bem como a disponibilização de medicamentos para doenças raras (19). O termo coletivo - doenças raras - é usado para incluir um grupo muito heterogêneo de distúrbios que pode afetar qualquer sistema do organismo. A maioria das doenças é de origem genética, muitas vezes incapacitante, que afeta substancialmente a expectativa de vida e prejudica as habilidades físicas e mentais, reduzindo a qualidade de vida do indivíduo. Atualmente, estas doenças são consideradas um importante problema de saúde pública, mas não foi sempre assim. Por anos foram doenças negligenciadas por sistemas de saúde e indústrias farmacêuticas (9,20).

Com o reconhecimento crescente das doenças raras como um problema de saúde pública global com alta carga biopsicossocial e econômica para pacientes, familiares e sistemas de saúde, o interesse por estas doenças vem aumentando nos últimos anos. Sistemas de saúde dos mais diversos passam a tentar se organizar para desenvolver e implementar políticas públicas para atender às necessidades desses pacientes, permitindo a melhoria do acesso aos cuidados (16, 20, 21).

Cada doença rara, por definição, afeta um pequeno número de pessoas, no entanto, a Organização Mundial de Saúde em 2012 mapeou cerca de 8.000 delas. O conceito de doença rara adotado por este grupo envolve características da doença e fatores epidemiológicos, com determinação de baixa prevalência de até 65 a cada 100.000 indivíduos (9,22).

É importante o entendimento da heterogeneidade de doenças que o termo 'doenças raras' abriga e das mais diversas dificuldades em tratar, cuidar e estudar este grupo de enfermidades. Diversos sinais e sintomas podem ser apresentados, variando não somente

enquanto patologias diferentes, mas também de paciente para paciente. Além disso, as doenças raras são subdivididas entre: as de origem genética e não-genéticas. As primeiras são agrupadas em anomalias congênitas ou de manifestação tardia, deficiências intelectuais e erros inatos do metabolismo. Já as de origem não genéticas podem ser inflamatórias, autoimunes e infecciosas, provocadas pelo ambiente (23).

“Ainda há muito a ser aprendido e aplicado no desvendar dessas doenças tão intrigantes e impiedosas, que submetem os pacientes a uma vida de procura por terapias profissionais capazes de assisti-los, pois a maioria dos médicos não estão familiarizados com tais enfermidades” –Dra. Jane Lúcia Machado, Neurologista.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, leva-se em média 8 anos até um diagnóstico preciso. Os pacientes chegam a consultar até 10 médicos de especialidades diferentes, além de outros profissionais de saúde. Cerca de 75% dessas enfermidades afetam crianças, sendo manifestadas no início da vida, e acometem pacientes de até cinco anos de idade (23).

Após ampla discussão entre Ministério da Saúde, pesquisadores, médicos e associações de pacientes, foi promulgada em 2014 a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS (24), em que foi estabelecido como doença rara aquela que possui prevalência abaixo de 65 a cada 100.000 pessoas – a mesma referência da Organização Mundial da Saúde (OMS) (22). Esta Política apresenta como um dos princípios norteadores a incorporação de medicamentos voltados para o tratamento de doenças raras, também conhecidos como medicamentos órfãos, que devem ser resultado

de decisões formuladas por órgãos governamentais a partir do processo de avaliação e recomendação da Conitec (9).

### ***Sobre a necessidade de critérios diferenciados para ATS em doenças raras***

Como demonstrado por Biglia e colaboradores (9), desde a criação da Conitec, o cenário de doenças raras melhorou no sistema público de saúde brasileiro, pois a maioria (52%) dos medicamentos para doenças raras que a Conitec avaliou entre 2012 e 2019 tiveram recomendação positiva e foram incorporados ao SUS. Apesar disso, devido ao aumento crescente na demanda em saúde, manter a relação de custo-efetividade e sustentabilidade do sistema é um desafio não só no Brasil, mas também em outros países (3). Por esse motivo, debater formas mais efetivas, além da custo-efetividade e do impacto orçamentário, para avaliar as novas tecnologias se faz tão importante (9).

Considerando o atual cenário de restrições orçamentárias em saúde, aumenta-se a responsabilidade na tomada de decisão para assegurar que os medicamentos necessários cheguem aos pacientes que se beneficiam. Sabendo das dificuldades da ATS ao avaliar um medicamento órfão, como escassez de evidências científicas adequadas, alto custo dos tratamentos e, como identificado em estudo prévio (9), falta de critérios específicos para avaliação de doenças raras no Brasil, torna-se essencial o estabelecimento destes critérios diferenciados para doenças raras que auxiliem a avaliação de medicamentos órfãos por comissões de avaliação de tecnologias em saúde, como a Conitec.

No cenário internacional, agências de países como Reino Unido, Canadá, França e Austrália, pioneiras em ATS, vêm estabelecendo processos diferenciados para avaliar e recomendar medicamentos órfãos. Contudo, o tema continua desafiador para a atualidade global, há trabalhos que questionam se seria necessário um processo de tomada de decisão

diferenciado ou se o mesmo processo com limiares diferentes já atenderia a necessidade (9,25). O entendimento dos diferentes modelos de sistemas de saúde destes países, pode contribuir para a busca crítica de critérios diferenciados em ATS para doenças raras.

### ***Sobre modelos de sistemas de saúde e a relação com ATS***

Ninguém discute o quão complexo pode ser um modelo de sistema de saúde. O que sim é muito discutido é o processo de definição de um sistema de saúde devido à sua complexidade. De acordo com Santos (2009) (26) um sistema de saúde é definido a partir de suas leis e regulações, forma de financiamento, lógicas de administração e do escopo de sua produção dos serviços e bens de saúde para o atendimento a determinada população. Sendo assim, entre os modelos, distinguem-se principalmente pela forma como são financiados, o formato de fornecimento dos serviços e o nível de integração entre os dois (27,28).

Considerando que os diferentes modelos de sistemas de saúde podem influenciar a forma como as decisões em saúde são tomadas, é possível que o entendimento mais sólido de quatro dos modelos mais difundidos em vários graus de implementação em todo o mundo, possa contribuir para a busca de critérios diferenciados em ATS (27).

O modelo Beveridgiano é financiado por meio de tributação geral, ou seja, todo e qualquer imposto cobrado no país tem uma parcela direcionada ao serviço de saúde. Dessa forma, o Estado passa a ser o pagador único. Os prestadores de serviços são quase que exclusivamente compostos por equipamentos e funcionários públicos, totalmente integrados ao sistema (27). O Reino Unido é o país mais reconhecido pela implementação desse modelo, assim como o SUS.

Já o modelo Seguro Social de Saúde (modelo SHI ou Bismarkiano) é financiado através de um imposto sobre a folha de pagamento dedicado sobre o salário dos

trabalhadores. Dependendo do país, esses recursos podem ser arrecadados por entidades únicas ou múltiplas (governo federal ou regional ou mesmo seguradoras setoriais sob organização pública ou não), que formam os pagadores do sistema. Os prestadores de serviços são uma mistura de instalações públicas e privadas (sem fins lucrativos ou com fins lucrativos), geralmente sem muita integração. A Alemanha é o maior exemplo da aplicação do modelo (27).

O Seguro Nacional de Saúde (NHI) é financiado por meio de impostos gerais ou impostos sobre a folha de pagamento, mas tornando o Estado o único pagador independentemente disso. Os prestadores de serviços são mistos e não integrados. A não-integração muitas vezes significa que os provedores são livres para competir uns com os outros, oferecendo melhores negócios ao Estado pagador (27). Canadá e Austrália são exemplos.

O Seguro Privado de Saúde (PHI, muitas vezes chamado de modelo *Out-of-Pocket*): financiado e fornecido inteiramente por meio da iniciativa privada, desde o nível individual até o corporativo (27). Os Estados Unidos é o maior exemplo do modelo.

Com tamanhas diferenças, principalmente com relação a forma de financiamento e sua relação com os prestadores de serviços, é natural que as prioridades em saúde mudem. Além disso, a forma como se estabelece a priorização também pode ser diferente (28), assim como escrito por Tanios e colaboradores (2013) (29) a tomada de decisão envolve a definição de critérios e valores.

### ***Sobre o sistema de saúde brasileiro e a proposição e validação de critérios de ATS***

Ainda que o SUS se assemelhe ao *NHS (National Health System)* do Reino Unido no modelo Beveridgiano, vale ressaltar que esta semelhança não é tão próxima quando se trata da saúde no Brasil. Ou melhor, é limitada (26).

No Brasil há duas formas de acesso à saúde: a primeira, já conhecida das páginas anteriores, é o Sistema Único de Saúde. Sistema este que é universal para qualquer pessoa em território brasileiro e financiado por meio de impostos recolhidos no País. Sendo assim, o paciente, ao utilizar o sistema, não faz pagamentos do serviço utilizado. A segunda forma de acesso à saúde é por meio do setor privado (também conhecido como Saúde Suplementar), que atende cerca de 24% da população brasileira (30). Há um mix intrínseco de modelos de sistema de saúde muito particular no Brasil que acaba por impactar a definição e o entendimento do sistema por estudiosos brasileiros, naturalmente (26,31).

Ainda que este trabalho se proponha a estudar possibilidades de critérios diferenciados de ATS de doenças raras no SUS, toda a particularidade, grandiosidade e complexidade dos desafios encontrados no sistema de saúde brasileiro pedem que este contexto seja levado em consideração na proposição do instrumento. Mais do que isso, é preciso ouvir os *stakeholders* brasileiros no processo e, por este motivo, a validação é fundamental neste estudo. É sabido que este é um primeiro passo na jornada de proposição de critérios diferenciados de ATS para doenças raras no Brasil, um passo até audacioso, mas é preciso dá-lo.

## **2. OBJETIVOS**

### ***Objetivo geral***

O presente trabalho tem por objetivo propor critérios diferenciados para Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) de doenças raras no contexto brasileiro (Sistema Único de Saúde).

### ***Objetivos específicos***

1) Identificar critérios diferenciados para ATS de doenças raras utilizados em países com sistemas públicos de saúde por meio de uma revisão de escopo da literatura.

2) Analisar critérios encontrados internacionalmente e propor um instrumento que poderá auxiliar como material orientador com relação à ATS de doenças raras no Brasil e no Sistema Único de Saúde.

3) Validar o instrumento desenvolvido com *stakeholders* brasileiros em ATS e/ou doenças raras.

### 3. MÉTODOS

#### *Desenho do estudo*

O presente estudo é do tipo metodológico de validação com abordagem quantitativa. As abordagens escolhidas para elaboração do instrumento e realização da validade de conteúdo nesta pesquisa foram: 1) revisão de escopo de critérios diferenciados utilizados por agências de ATS de países cujos sistemas de saúde são financiados por impostos; 2) análise aprofundada dos resultados encontrados e proposição de instrumento com critérios que poderiam ser utilizados para avaliar tecnologias para doenças raras no SUS; e 3) validação do conteúdo proposto no instrumento com *stakeholders* do contexto brasileiro.

#### *Identificação de critérios internacionais de ATS para doenças raras*

A revisão de escopo apresentada nesta seção foi desenvolvida em colaboração com o aluno de graduação Arturo Felippini, em que Arturo foi o primeiro autor e eu, Luiza, a segunda revisora. Esta revisão foi apresentada como seu Trabalho de Conclusão de Curso em 14 de junho de 2023 na FCF USP (32).

O manual do *Joanna Briggs Institute* (JBI) (33) e o *checklist PRISMA Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (34) foram utilizados para condução e reporte desta revisão, respectivamente.

#### *Pergunta de pesquisa*

“Quais são os critérios de ATS utilizados para recomendações de reembolso de medicamentos para doenças raras em países com diferentes modelos de sistemas públicos de saúde?” Pergunta elaborada com base nos elementos PCC: População (doenças raras), Conceito (critérios específicos/diferenciados para avaliação de medicamentos para doenças

raras) e Contexto (agências de ATS de países com sistemas públicos de saúde).

### *Estratégia de busca*

A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via PubMed), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scopus e Embase até março de 2022. Foi realizada uma busca complementar no Google Acadêmico para os primeiros 3005 resultados, para identificar estudos não indexados. As listas de referências dos estudos incluídos também foram triadas em busca de estudos potenciais. As estratégias de busca completas para cada base de dados são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Estratégia de busca nas bases de dados.

Database	Search strategy
Medline (via PubMed)	<p>#1 “Rare Diseases”[Mesh] OR (Disease, Rare) OR (Rare Disease) OR (Orphan Diseases) OR (Disease, Orphan) OR (Orphan Disease) OR (Rare Condition) OR (Rare Conditions) OR (Rare Disorder) OR (Rare Disorders) OR (Ultrarare Disease) OR (Ultrarare Diseases) OR (Ultra-rare Disease) OR (Ultra-rare Diseases) OR (Very Rare Disease) OR (Very Rare Disease) OR (Orphan Drug) OR (Orphan Drugs) OR (Drugs, Orphan) OR (Drug, Orphan) OR (Orphan Medicine) OR (Orphan Medicines) OR (Orphan Medicinal Product) OR (Orphan Pharmaceuticals)</p> <p>#2 (Social Value Arguments) OR (Value Assessment) OR (Value Judgment) OR (Value Drivers) OR (Framework) OR (Evaluation Criteria) OR (Health Technology Assessment Criteria) OR (Decision Making Criteria) OR (Decision Making) OR (Decision Factors) OR (Decision) OR (Coverage Decisions)</p> <p>#3 “Technology Assessment, Biomedical”[Mesh] OR (Biomedical Technology Assessment) OR (Assessment, Health Technology) OR (Assessments, Health Technology) OR (Health Technology Assessment) OR (Health Technology Assessments) OR (Technology Assessments, Health) OR (Assessment, Biomedical Technology) OR (Assessments, Biomedical Technology) OR (Biomedical Technology Assessments) OR (Technology Assessments, Biomedical) OR (Technology Assessment) OR (Assessment, Technology) OR (Assessments, Technology) OR (Technology Assessments) OR (HTA)</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
LILACS	<p>((MH:Rare Diseases) OR (Disease, Rare) OR (Rare Disease) OR (Orphan Diseases) OR (Disease, Orphan) OR (Orphan Disease) OR (Rare Condition) OR (Rare Conditions) OR (Rare Disorder) OR (Rare Disorders) OR (Ultrarare Disease) OR (Ultrarare Diseases) OR (Ultra-rare Disease) OR (Ultra-rare Diseases) OR (Very Rare Disease) OR (Very Rare Disease) OR (Orphan Drug) OR (Orphan Drugs) OR (Drugs, Orphan) OR (Drug, Orphan) OR (Orphan Medicine) OR (Orphan Medicines) OR (Orphan Medicinal Product) OR (Orphan Pharmaceuticals)) AND ((Social Value Arguments) OR (Value Assessment) OR (Value Judgment) OR (Value Drivers) OR (Framework) OR (Evaluation Criteria) OR (Health Technology Assessment Criteria) OR (Decision Making Criteria) OR (Decision Making) OR (Decision Factors) OR (Decision) OR (Coverage Decisions)) AND ((MH:Technology Assessment, Biomedical) OR (Biomedical Technology Assessment) OR (Assessment, Health Technology) OR (Assessments, Health Technology) OR (Health Technology Assessment) OR (Health Technology Assessments) OR (Technology Assessments, Health) OR (Assessment, Biomedical Technology) OR (Assessments, Biomedical Technology) OR (Biomedical Technology Assessments) OR (Technology Assessments, Biomedical) OR (Technology Assessment) OR (Assessment,</p>

	Technology) OR (Assessments, Technology) OR (Technology Assessments) OR (HTA))
Scopus	(TITLE-ABS-KEY(Rare Diseases) OR TITLE-ABS-KEY(Disease, Rare) OR TITLE-ABS-KEY(Rare Disease) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Diseases) OR TITLE-ABS-KEY(Disease, Orphan) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Disease) OR TITLE-ABS-KEY(Rare Condition) OR TITLE-ABS-KEY(Rare Conditions) OR TITLE-ABS-KEY(Rare Disorder) OR TITLE-ABS-KEY(Rare Disorders) OR TITLE-ABS-KEY(Ultrarare Disease) OR TITLE-ABS-KEY(Ultrarare Diseases) OR TITLE-ABS-KEY(Ultra-rare Disease) OR TITLE-ABS-KEY(Ultra-rare Diseases) OR TITLE-ABS-KEY(Very Rare Disease) OR TITLE-ABS-KEY(Very Rare Disease) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Drug) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Drugs) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Medicines) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Medicines) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Medicinal Product) OR TITLE-ABS-KEY(Orphan Pharmaceuticals)) AND (TITLE-ABS-KEY(Social Value Arguments) OR TITLE-ABS-KEY(Value Assessment) OR TITLE-ABS-KEY(Value Judgment) OR TITLE-ABS-KEY(Value Drivers) OR TITLE-ABS-KEY(Framework) OR TITLE-ABS-KEY(Evaluation Criteria) OR TITLE-ABS-KEY(Health Technology Assessment Criteria) OR TITLE-ABS-KEY(Decision Making Criteria) OR TITLE-ABS-KEY(Decision Making) OR TITLE-ABS-KEY(Decision Factors) OR TITLE-ABS-KEY(Decision) OR TITLE-ABS-KEY(Coverage Decisions)) AND (TITLE-ABS-KEY(Technology Assessment, Biomedical) OR TITLE-ABS-KEY(Biomedical Technology Assessment) OR TITLE-ABS-KEY(Assessment, Health Technology) OR TITLE-ABS-KEY(Assessments, Health Technology) OR TITLE-ABS-KEY(Health Technology Assessment) OR TITLE-ABS-KEY(Health Technology Assessments) OR TITLE-ABS-KEY(Technology Assessments, Health) OR TITLE-ABS-KEY(Assessment, Biomedical Technology) OR TITLE-ABS-KEY(Assessments, Biomedical Technology) OR TITLE-ABS-KEY(Biomedical Technology Assessments) OR TITLE-ABS-KEY(Technology Assessments, Biomedical) OR TITLE-ABS-KEY(Technology Assessment) OR TITLE-ABS-KEY(Assessment, Technology) OR TITLE-ABS-KEY(Assessments, Technology) OR TITLE-ABS-KEY(Technology Assessments) OR TITLE-ABS-KEY(HTA))
Embase	#1 'Rare Disease'/exp OR 'Rare Diseases' OR 'Orphan Diseases' OR 'Disease, Orphan' OR 'Orphan Disease' OR 'Rare Condition' OR 'Rare Conditions' OR 'Rare Disorder' OR 'Rare Disorders' OR 'Ultrarare Disease' OR 'Ultrarare Diseases' OR 'Ultra-rare Disease' OR 'Ultra-rare Diseases' OR 'Very Rare Disease' OR 'Very Rare Disease' OR 'Orphan Drug'/exp OR 'Orphan Drugs' OR 'Drugs, Orphan' OR 'Drug, Orphan' OR 'Orphan Medicine' OR 'Orphan Medicines' OR 'Orphan Medicinal Product' OR 'Orphan Pharmaceuticals'  #2 'Social Value Arguments' OR 'Value Assessment' OR 'Value Judgment' OR 'Value Drivers' OR 'Framework'/exp OR 'Evaluation Criteria' OR 'Health Technology Assessment Criteria' OR 'Decision Making Criteria' OR 'Decision Making'/exp OR 'Decision Factors' OR 'Decision'/exp OR 'Coverage Decisions'  #3 'Biomedical Technology Assessment'/exp OR 'Assessment, Health Technology' OR 'Assessments, Health Technology' OR 'Health Technology Assessment' OR 'Health Technology Assessments' OR 'Technology Assessments, Health' OR 'Assessment, Biomedical Technology' OR 'Assessments, Biomedical Technology' OR 'Biomedical Technology Assessments' OR 'Technology Assessments, Biomedical' OR 'Technology Assessment' OR 'Assessment, Technology' OR 'Assessments, Technology' OR 'Technology Assessments' OR 'HTA'  #1 AND #2 AND #3
Google Scholar	((Rare Diseases) OR (Rare Disease) OR (Orphan Diseases) OR (Orphan Disease) OR (Rare Condition) OR (Rare Conditions) OR (Rare Disorder) OR (Rare Disorders) OR (Ultrarare Disease) OR (Ultrarare Diseases) OR (Ultra-rare Disease) OR (Ultra-rare Diseases) OR (Very Rare Disease) OR (Very Rare Disease) OR (Orphan Drug) OR (Orphan Drugs) OR (Orphan Medicine) OR (Orphan Medicines) OR (Orphan Medicinal Product) OR (Orphan Pharmaceuticals)) AND ((Social Value Arguments) OR (Value Assessment) OR (Value Judgment) OR (Value Drivers) OR (Framework) OR (Evaluation Criteria) OR (Health Technology Assessment Criteria) OR (Decision Making Criteria) OR (Decision Making) OR (Decision Factors) OR (Decision) OR (Coverage Decisions)) AND ((Biomedical Technology Assessment) OR (Health Technology Assessment) OR (Health Technology Assessments) OR (Biomedical Technology Assessments) OR (Technology Assessment) OR (Technology Assessments) OR (HTA))

### *Cr terios de Inclus o*

A revisão de escopo incluiu qualquer tipo de publica o (artigos de opinião, comentários, editoriais, artigos originais e revisões), escrita nos idiomas inglês, português e espanhol, desde que abordasse os cr terios usados por agências de ATS em sistemas de saúde pública ao avaliar as recomenda es de reembolso para medicamentos  rf os.

Considerou-se apenas países com modelos de saúde pública, seja ele NHS, SHI ou NHI, cujas agências de ATS são membros da International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (35). Os países foram selecionados arbitrariamente para mostrar uma gama diversificada de modelos e contextos de sistemas de saúde, incluindo: Argentina, Austrália, Brasil, Canadá, Finlândia, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Malásia, Holanda, Pol nia, Rússia, Coreia do Sul, Espanha, Suécia, Su a, Uruguai e Reino Unido (tratados como jurisdi es separadas da Inglaterra, Irlanda do Norte, Escócia e País de Gales). As informa es para classifica o nos diferentes modelos de sistemas de saúde foram obtidas da literatura prévia (27,36).

Artigos que contemplavam cr terios de ATS para outras doenças (como doenças negligenciadas) ou para países não selecionados, bem como artigos que não puderam ser recuperados no texto completo, resumos de congressos, teses e disserta es foram excluídos.

### *Sele o dos estudos*

Os estudos recuperados das bases de dados foram alocados na plataforma Rayyan, ferramenta especializada em revisões sistemáticas. O processo de sele o ocorreu em três etapas: 1) exclusão de arquivos duplicados, 2) análise dos títulos e resumos dos artigos e 3) análise dos artigos completos cujos resumos foram previamente selecionados. Dois pesquisadores (A.F. e L.V.B.) triaram independentemente os títulos e resumos e os textos

completos. As discordâncias foram resolvidas por consenso em ambas as etapas.

#### *Extração de dados*

Uma planilha no Microsoft Excel® foi preenchida independentemente por dois revisores (A.F. e L.V.B.) para extrair os seguintes dados: autores, ano de publicação, países e sua respectiva agência de ATS, definição de doença rara e critérios de avaliação identificados para medicamentos órfãos. Quaisquer discordâncias foram discutidas e consensuadas entre os revisores.

#### *Proposição de matriz de critérios de ATS para doenças raras no SUS*

A partir dos achados da revisão, foi iniciada uma profunda análise de quais critérios poderiam ser considerados para elaboração do instrumento de ATS de doenças raras considerando o contexto brasileiro/SUS.

De modo a facilitar o entendimento e organização dos dados, foi utilizado como referencial teórico a estrutura metodológica em ATS do *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) (37). Esse modelo apresenta uma metodologia de produção colaborativa em ATS a respeito dos diferentes tipos de tecnologias que podem ser avaliadas (por exemplo, intervenções cirúrgicas ou medicamentos) e como cada uma delas pode exigir diferentes perguntas e diferentes métodos de pesquisa/avaliação (37). Sendo assim, considerou-se neste estudo a estrutura de nove domínios que podem ser avaliados em ATS, assim como proposto pelo grupo EUnetHTA:

1. **Problema de saúde e uso atual de tecnologia (CUR):** População-alvo, condição-alvo, gerenciamento atual da condição, utilização e status regulatório.
2. **Descrição e características técnicas da tecnologia (TEC):** Características da

- tecnologia, status regulatório, treinamento e informações necessárias para utilização da tecnologia etc.
3. **Segurança (SAF):** Segurança do paciente, segurança ocupacional, segurança ambiental, gestão de riscos de segurança etc.
  4. **Eficácia clínica (EFF):** Mortalidade, morbidade, funcionalidade, qualidade de vida relacionada com a saúde, qualidade de vida, satisfação do paciente, cadeia de diagnóstico e tratamento, precisão do teste, segurança do paciente, mudança na gestão, equilíbrio benefício-dano etc.
  5. **Custos e avaliação econômica (ECO):** Utilização de recursos, medidas e estimativas de desfechos, mensuração de custos e desfechos, caracterizar incertezas, caracterizar heterogeneidade, validade dos modelos etc.
  6. **Análise ética (ETH):** Balanço benefício-dano, autonomia, respeito pelas pessoas, justiça e equidade, legislação, consequências éticas da ATS etc.
  7. **Aspectos organizacionais (ORG):** Processo de entrega de saúde, estrutura e sistema de saúde, custos relacionados ao processo, gestão do sistema etc.
  8. **Pacientes e aspectos sociais (SOC):** Perspectiva do paciente, aspectos de grupos de pacientes, aspectos de comunicação etc.
  9. **Aspectos legais (LEG):** Autonomia do paciente, privacidade do paciente, equidade no sistema de saúde, aspectos éticos, autorização e segurança, propriedade e responsabilidade, regulação do mercado etc.

Um grupo de pesquisa foi criado para auxiliar a proposição destes critérios, o qual foi composto por dois professores pesquisadores da área de ATS e/ou validação, uma profissional farmacêutica com experiência em ATS, uma aluna de mestrado que também é farmacêutica com experiência prática em ATS e doenças raras e um aluno de graduação.

### ***Validação da matriz de critérios de ATS para doenças raras no SUS***

A técnica Delphi (38) foi realizada para alcançar o consenso entre os *stakeholders* utilizando um questionário *online* que foi elaborado no *Google Forms*<sup>®</sup>. Neste questionário foram coletadas informações sociodemográficas dos participantes da pesquisa (idade, gênero, titulação, especialidade do participante, tempo de experiência profissional e região de atuação), bem como a percepção acerca do instrumento construído (**Anexo 1** ou QR code acima).



Foram realizadas, ao todo, três rodadas para a validação da matriz, entre março e junho de 2023. Na primeira rodada, o painel de *stakeholders* avaliou três atributos de cada um dos critérios propostos na matriz, como clareza da linguagem, relevância teórica e pertinência prática, sendo possível o envio de sugestões sobre conteúdo técnico e gramática (39). Os *stakeholders* pontuaram cada atributo utilizando uma escala tipo Likert de cinco pontos: 1- discorda fortemente; 2- discorda; 3- não concorda nem discorda; 4- concorda; e 5- concorda fortemente (40).

O grupo de pesquisa avaliou as recomendações e sugestões fornecidas pelo painel de *stakeholders* e aquelas consideradas mais pertinentes foram incorporadas à matriz. A seguir, uma nova rodada da técnica Delphi foi realizada para avaliar os atributos dos critérios de avaliação que foram reestruturados a partir do julgamento da primeira rodada. O mesmo processo ocorreu entre as etapas dois e três de validação. Esta abordagem garantiu que a matriz passasse por refinamento e validação por meio de múltiplos ciclos de avaliação e feedback dos *stakeholders*, aumentando sua robustez e relevância para avaliar critérios de HTA no contexto de doenças raras.

### *Painel de stakeholders*

Uma lista de *stakeholders* com experiência reconhecida e sólidos conhecimentos na área de ATS e/ou doenças raras foi elaborada, incluindo membros antigos e atuais da Conitec e do Ministério da Saúde, além de associações de pacientes, profissionais, professores universitários e pesquisadores da referida área, de várias regiões do Brasil. Os *stakeholders* foram convidados via e-mail a participar da validação da matriz e todos aqueles que concordaram, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo 1**).

### *Coleta de dados e análise estatística*

Como referido anteriormente, os *stakeholders* foram contatados via *e-mail*, sendo convidados para participar da validação de conteúdo. Para tanto, foram produzidos e encaminhados: 1) *e-mail* convite explicando o objetivo do estudo, métodos e função do especialista; 2) link para acesso e preenchimento do formulário desenvolvido no *Google Forms*<sup>®</sup>, o qual foi dividido em três seções: TCLE, informações do especialista e conteúdo para validação (**Anexo 1** ou QRcode acima).

A cada etapa da validação, as respostas dos *stakeholders* foram extraídas para o Excel<sup>®</sup>. Os dados referentes à caracterização dos *stakeholders* foram analisados e apresentados de forma descritiva. A partir da coleta das respostas a respeito da matriz, a concordância entre os stakeholders foi calculada por meio da Razão de Validade de Conteúdo (RVC) (41).

A RVC foi utilizada para verificar a validade de conteúdo dos critérios de ATS, com base na avaliação de cada atributo, sendo calculada como a proporção de *stakeholders* que indicaram determinado item como “essencial” (notas 4 e 5). Foi adotado um valor mínimo de RVC (probabilidade do erro tipo I, teste unilateral com  $p = 0,05$ ) que depende

do número de *stakeholders* (42), de acordo com a fórmula abaixo:

$$RVC = \frac{\text{número de "essenciais"} - (\text{número de } stakeholders / 2)}{(\text{Número total de } stakeholders / 2)}$$

Assim, quando todos os *stakeholders* classificam o item como “essencial”, o valor da RVC é 1; quando mais da metade dos stakeholders, mas não todos classificam o item como “essencial”, o valor fica entre 0 e 1; e quando mais da metade classifica o item como “não essencial” - entre 1 e 3, o valor é negativo. Itens que receberam um RVC acima do valor de corte especificado foram incorporados ao framework (individualmente ou agrupados com outro item, dependendo das sugestões). Em contraste, itens que ficaram abaixo desse valor de corte foram rejeitados ou mantidos para a próxima rodada para consideração adicional. A **Tabela 2** traz os valores de corte críticos para a RVC para determinação da concordância que excede o acaso (41,42).

**Tabela 2.** Valores Críticos para a Razão de Validade de Conteúdo.

Número de <i>stakeholders</i>	N crítico	Proporção essencial em acordo	RVC crítico
5	5	1	1.00
6	6	1	1.00
7	7	1	1.00
8	7	.875	.750
9	8	.889	.778
10	9	.900	.800
11	9	.818	.636
12	10	.833	.667
13	10	.769	.538
14	11	.786	.571
15	12	.800	.600
16	12	.750	.500
17	13	.765	.529
18	13	.722	.444
19	14	.737	.474

Adaptado de Ayre and Scally, 2014 (42).

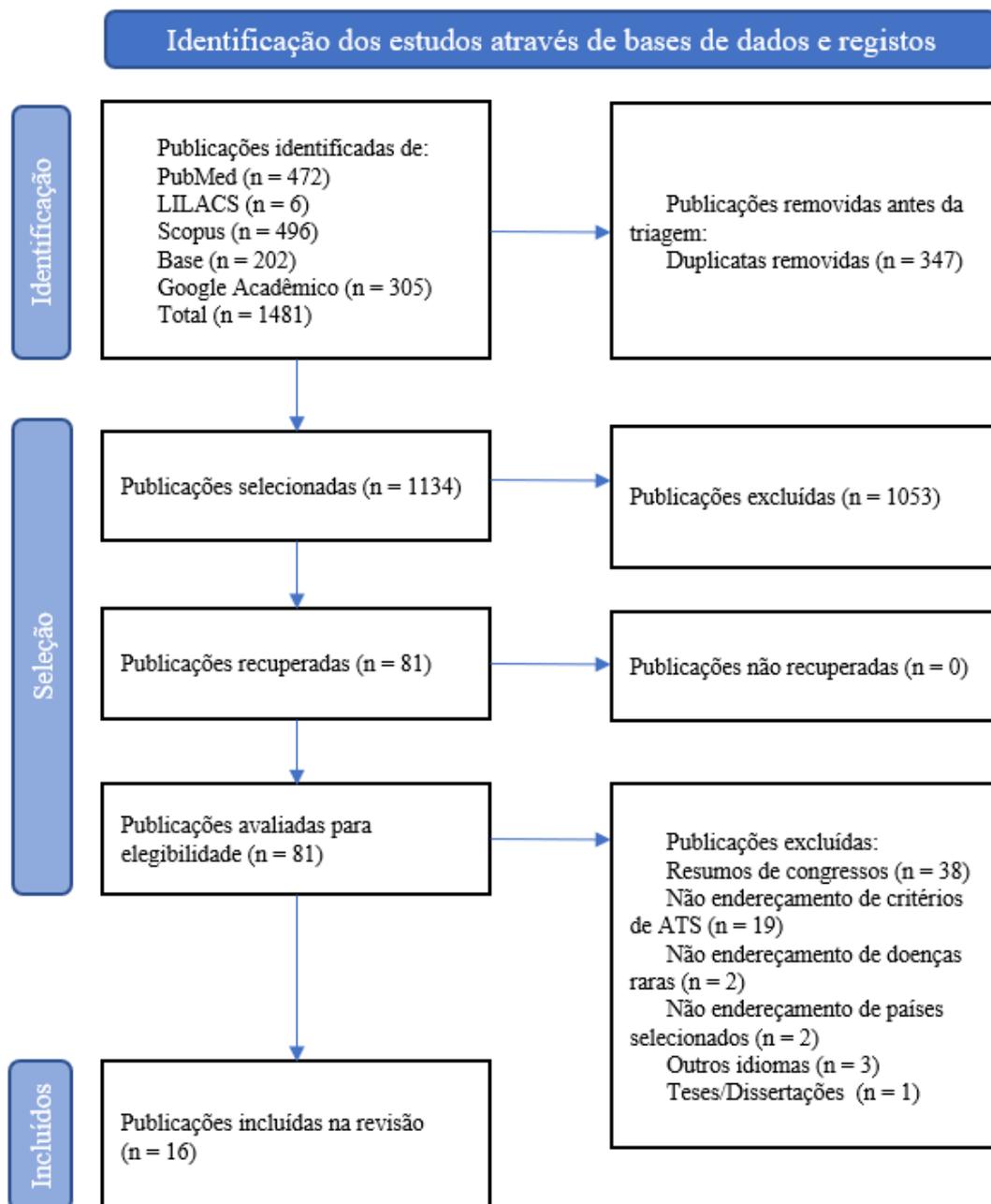
### *Questões éticas*

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, sendo aprovado sob número CAAE 59902322.9.0000.0067 e número de parecer 5.926.756 (**Anexo 2**). Todos os *stakeholders* foram informados sobre os procedimentos e objetivos da pesquisa. Aqueles que concordaram em participar, assinaram um TCLE que também está disponível no **Anexo 1**.

## 4. RESULTADOS

### *Identificação de critérios internacionais de ATS para doenças raras*

A busca eletrônica identificou 1.481 registros potencialmente relevantes. Destes, 347 foram identificados como duplicatas e retirados. Após a revisão dos títulos e resumos, 81 foram selecionados para leitura na íntegra, sendo que 16 preencheram os critérios de elegibilidade e incluídos na revisão (Figura 1).



**Figura 1** Fluxograma PRISMA do processo de revisão de escopo

Em relação às características dos estudos identificados na revisão, a maioria foi publicada a partir de 2018, com variação entre 2015 e 2022. Dentre os principais países que debatem o tema estão: Inglaterra (n = 12, 75%), Escócia (n = 11, 68,7%), França (n = 10, 62,5%), Alemanha (n = 8, 50,0%), Suécia (n = 8, 50,0%) e Holanda (n = 8, 50,0%). A maioria dos estudos se baseou na revisão de relatórios de ATS (n = 7, 43,7%), seguidos de artigos originais (n = 4, 25,0%), em que os autores fizeram contato direto com *stakeholders* e funcionários das agências de ATS. Dentre todos os estudos relacionados a doenças raras, a distinção de doenças ultrarraras só foi abordada em 6 estudos (37,5%).

Com relação aos critérios diferenciados de ATS para doenças raras para cada país, o processo de avaliação mais singular identificado foi o da Inglaterra, contando com um comitê dedicado e um quadro de valor para avaliar determinado tratamento. Em contraste, a abordagem menos diferenciada foi a da Rússia, com o reembolso disposto em uma lista federal de medicamentos que abrange apenas 24 doenças raras e depende dos orçamentos regionais. A maioria dos países está em conformidade com a definição de doenças raras da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), com base na prevalência de até 50 pacientes para cada 100.000 indivíduos. Nenhuma informação de interesse pôde ser encontrada para Argentina, Malásia, Irlanda do Norte e Uruguai.

Entre os cinco principais critérios (ou termos) identificados para todos os modelos de saúde estão “Necessidade médica não atendida” e “Natureza da doença”, seguidos pelos programas especiais de governo (**Tabela 3**).

Para os sistemas de saúde que usam o modelo Beveridge (por exemplo, Inglaterra), há uma lista de 19 critérios/atributos que podem ser utilizados no processo de ATS para doenças raras, sendo os cinco mais utilizados entre os países são “Necessidade médica não atendida”, “Programas especiais de governo”, “Incorporação condicional”, “Natureza da doença” e “Inovação do tratamento”.

**Tabela 3** Critérios de ATS adotados em países selecionados de acordo com o modelo do sistema de saúde.

<b>Beveridge (n = 9 países)</b>	<b>NHI (n = 3 países)</b>	<b>SHI (Bismarck) (n = 6 países)</b>
Necessidade não atendida (n = 7)	Necessidade não atendida (n = 3)	Natureza da doença (n = 4)
Programa de Rede de Proteção (n = 5)	Análise econômica condicional (n = 2)	Processo acelerado (n = 4)
Aprovação condicional (n = 4)	Natureza da doença (n = 2)	Programa de rede de proteção (n = 4)
Natureza da doença (n = 4)	Participação do paciente (n = 2)	Necessidade não atendida (n = 4)
Inovação (n = 4)	Limiar condicional da RCEI (n = 1)	Teto orçamentário (n = 3)
Coleta de dados no mundo real (n = 4)	Exigência de prova flexível (n = 1)	Aprovação condicional (n = 3)
Benefício adicional (n = 3)	Negociação de preços (n = 1)	Análise econômica condicional (n = 3)
Exigência de prova flexível (n = 3)	Coleta de dados no mundo real (n = 1)	Limiar condicional da RCEI (n = 3)
Impacto na qualidade de vida dos cuidadores (n = 3)	Compartilhamento de risco (n = 1)	Exigência de prova flexível (n = 2)
Impacto nos aspectos organizacionais (n = 3)	Programa de rede de proteção (n = 1)	Benefício adicional (n = 2)
Participação do paciente (n = 3)		Programa de Medicamentos (n = 2)
Limiares condicionais da RCEI (n = 2)		Participação do paciente (n = 2)
Qualidades de prolongamento e fim de vida (n = 2)		Negociação de preços (n = 2)
Negociação de preços (n = 2)		Coleta de dados do mundo real (n = 2)
Melhora da qualidade de vida (n = 2)		Impacto nos aspectos organizacionais (n = 1)
Compartilhamento de risco (n = 2)		Melhora da qualidade de vida (n = 1)
QALY ponderado (n = 2)		
Teto orçamentário (n = 1)		
Análise econômica condicional (n = 1)		
Processo acelerado (n = 1)		

RCEI, razão de custo-efetividade incremental; QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; NHI, *National Health Insurance*; SHI, *Statutory Health Insurance*.

Para países cujos sistemas de saúde utilizam o modelo NHI (por exemplo, Canadá, Austrália e Coreia do Sul) foram identificados 10 critérios e maior ênfase foi dada às análises econômicas condicionais, ou seja, a dispensa de apresentar determinados tipos de análises econômicas pela agência de ATS se alguns critérios forem atendidos. Os estudos incluídos detalham as diretrizes de cada país sobre tais critérios, o processo de avaliação e os limiares de custo-efetividade e impacto orçamentário envolvidos.

Finalmente, para países cujos sistema de saúde se baseiam no modelo Bismarckiano (por exemplo, França, Alemanha, Países Baixos etc.), 16 critérios foram encontrados sendo que menções ao processo acelerado estiveram frequentemente presentes.

#### ***Proposição de matriz de critérios de ATS para doenças raras no SUS***

A revisão de escopo identificou 66 critérios de ATS para doenças raras, os quais foram estudados e distribuídos entre os nove domínios propostos pelo EUnetHTA (37) e podem ser consultados na íntegra na **Tabela 4**. Dentre os domínios que mais receberam critérios diferenciados estão “Custos e Avaliação Econômica” (14; 21,2%), “Problema de Saúde e Uso Atual da Tecnologia” (11; 16,6%) e “Eficácia Clínica (10; 15,1%)”. Dos domínios que menos foram preenchidos tem-se “Segurança” (2; 3%) e “Aspectos Legais” (1; 1,5%).

Após profunda análise dos achados e posicionamento nos respectivos domínios do EUnetHTA (**Tabela 4**), os critérios que mais se adequavam às políticas públicas de ATS brasileiras para doenças raras foram modificados e propostos em uma matriz com cinco novos domínios sugeridos (**Tabela 5**). São eles:

1. A Doença;
2. A Tecnologia;

3. A Perspectiva Social;
4. A Jurisprudência;
5. A Avaliação Econômica.

Vinte e nove critérios foram elaborados, organizados e propostos entre os cinco novos domínios da matriz proposta na **Tabela 5**. O bloco “A Tecnologia” foi composto pelas esferas de descrição e características técnicas, além de eficácia e segurança; considerando estas esferas, foram nove critérios inseridos neste domínio, representando 31% dos critérios propostos. O domínio “A Perspectiva Social” considera o paciente, aspectos sociais e éticos; foram sete critérios inseridos neste domínio, 24%. Seis critérios foram inseridos no domínio “A Avaliação Econômica”, representando 20,7% dos 29 critérios propostos na matriz. Apenas três critérios diferenciados foram inseridos no domínio “A Jurisprudência”, 10%, este domínio trata dos aspectos legais e organizacionais.

**Tabela 4** Critérios derivados da revisão de escopo dispostos entre os nove domínios propostos pelo EUnetHTA.

1. Problema de saúde e uso atual de tecnologia (CUR)	2. Descrição e características técnicas da tecnologia (TEC)	3. Segurança (SAF)	4. Eficácia clínica (EFF)	5. Custos e avaliação econômica (ECO)	6. Análise ética (ETH)	7. Aspectos organizacionais (ORG)	8. Pacientes e aspectos sociais (SOC)	9. Aspectos legais (LEG)
Condição órfã - sem tratamento disponível	Inovação	Segurança vs. tratamentos atuais	Efetividade clínica: mais flexível (estatisticamente)	Impacto orçamentário anual como limiar inicial	Critério de fim-de-vida	Prática clínica e tratamentos alternativos	Participação de pacientes/social	Habilidade de contribuir com a sociedade e viver ativamente
Necessidade médica não atendida	Inovação se impacto no cotidiano e qualidade de vida	Aprovação com necessidade de reavaliação da tecnologia após período definido (3 anos por ex.), publicação de dados necessária	Acompanhamento de pacientes - renegociação a depender do benefício clínico	Impacto orçamentário anual por paciente como limiar inicial	Aprovações em caráter condicional	Redução de uso de recursos	Impacto Social: cuidadores	
Gravidade da doença	Inovação: segurança e eficácia		Efetividade clínica com peso	Limiar de custo-efetividade ajustado	Critério de considerações éticas diferencia o processo de ATS	Benefícios indiretos para o sistema	Parecer de pacientes com ênfase	
Doença rara e ultrarrara definidas	Administração facilitada		Impacto na qualidade de vida	Variação de ICER conforme gravidade da doença	Equidade	Priorização de políticas públicas nacionais e medicamentos relacionados	Participação social: grupo de discussão específico com pacientes e tratadores	
Doença ultrarrara: programas específicos	Inovação: mecanismo de ação e via de administração		Aprovação com acompanhamento de eficácia obrigatória	Risco compartilhado: fabricante acompanha pacientes	Princípios de dignidade e solidariedade considerados	Comitê diferenciado com profissionais relacionados	Participação de stakeholders, se necessário	
Raridade da doença	Treinamento de cuidadores e profissionais		Aceitação de melhor evidência disponível, ainda que não estudos randomizados fase III	Análise de custo-efetividade não empregada em caso de condição órfã (sem tratamento disponível)		Representantes da indústria no comitê	Participar da sociedade: trabalhar, lazer, autossuficiência	
Categorização da gravidade da doença: grave, risco de vida, baixa expectativa de vida e menor gravidade	Existência de tratamentos alternativos		Desfechos de sobrevida e mortalidade priorizados	Limiar de custo-efetividade: disponibilidade de pagamento varia conforme nível de evidência		Postura de suporte da agência de ATS - ao invés de oposição		
Natureza da doença: expectativa de vida, prognóstico, seriedade, fatalidade etc.	Aspectos logísticos de profissionais considerados		Intenção curativa e/ou extensão da vida	Teto de impacto orçamentário em 3 anos		Formulário de submissão diferenciado		
Doença é considerada grave em caso de dano permanente ou morte na ausência de tratamento			Tipo de benefício no tratamento: curativo, paliativo ou preventivo	Análise econômica: aceitabilidade de maiores incertezas		Segundo processo diferenciado em caso de negativa por custo-efetividade		
Faixa etária considerada, pediátricos são considerados mais graves			Desfechos substitutos podem ser considerados	Seleção de população com maior benefício comprovado				
Doença incapacitante				Redução de preço				
				ICER: ponderação com o cenário sem o tratamento				
				Descontos confidenciais				
				Sigilo de preço e impacto orçamentário				

**Tabela 5** Versão inicial da matriz de critérios de ATS proposta para doenças raras no Brasil-SUS.

A DOENÇA	A TECNOLOGIA		A PERSPECTIVA SOCIAL	A JURISPRUDÊNCIA	A AVALIAÇÃO ECONÔMICA
1. Problema de saúde e uso atual de tecnologia (CUR)	2. Descrição e características técnicas da tecnologia (TEC)	3. Eficácia (EFF) e Segurança (SAF)	4. Paciente, aspectos sociais e éticos (SOC) (ETH)	5. Aspectos legais e organizacionais (LEG) (ORG)	6. Custos e avaliação econômica (ECO)
Definição de doença rara	Administração facilitada	Definição de desfechos relevantes (por exemplo: entendimento da doença junto à técnicos em ATS, prescritores, pacientes e literatura)	Participação de pacientes	Políticas públicas de priorização da condição/doença	Limiar de impacto orçamentário (por exemplo: teto de gastos em um período, como 3 anos ou 5 anos)
Definição de doença ultrarrara	Mecanismo de ação inovador que impacte na segurança ou eficácia do medicamento	Impacto na qualidade de vida (por exemplo: redução de dor crônica, possibilidade de executar atividades cotidianas quando tratado)	Participação da sociedade	Redução clara de uso de recursos do sistema de saúde	Limiar da custo-efetividade ajustado
Definição da gravidade da doença (por exemplo: dano permanente, idade, risco de morte, dependência)	Necessidade de treinamento de profissionais e cuidadores	Tipo de benefício no tratamento (curativo, paliativo ou preventivo)	Participação de stakeholders	Comitê de avaliação da tecnologia com diferentes representações/participantes (por exemplo: prescritores, geneticistas, cuidadores, pacientes e fabricantes)	Risco compartilhado (por exemplo: fabricante acompanha pacientes e se compromete com publicação de dados)
Necessidade médica não atendida (não há tratamento disponível para a condição no sistema de saúde)	Mudanças em aspectos logísticos do sistema de saúde	Possibilidade de flexibilização na incerteza da evidência científica	Aspectos sociais para pacientes (por exemplo: qualidade de vida, possibilidade de trabalho, lazer, mobilidade, autossuficiência, etc.)		Sigilo de preço/custo unitário
		No caso de incerteza da evidência, possibilidade de disponibilização do medicamento por tempo determinado com o comprometimento de que o fabricante coletará dados de eficácia dos pacientes em uso de medicamentos para reavaliação de ATS	Aspectos sociais para cuidadores (por exemplo: qualidade de vida, possibilidade de trabalho, lazer, impacto psicossocial, etc.)		Possibilidade de selecionar a população de maior benefício
			O tratamento permite que o paciente volte a contribuir com a sociedade e retome atividades cotidianas		Possibilidade de redução de preço
			Necessidade médica não atendida e magnitude do efeito da tecnologia são tão relevantes que aspectos éticos poderão ser discutidos		

## Validação da matriz de ATS para doenças raras no SUS

### Características do painel de stakeholders

A **Tabela 6** apresenta as características do painel de *stakeholders* que participaram da validação da matriz. Dentre os 30 convidados na primeira rodada, 18 (60%) seguiram com o questionário de validação aplicado por meio da técnica Delphi. Na segunda rodada, a taxa de resposta foi de 67% (12/18) e na terceira rodada, 75% (9/12). A maioria dos *stakeholders* se identificou como homem cisgênero (10; 56%), a média de idade foi de 40,7 anos (DP = 13,6) e 66% dos participantes declararam ter mestrado, doutorado ou pós-doutorado. Quatro das cinco regiões brasileiras foram representadas na amostra.

A área de ATS foi a mais representativa entre os *stakeholders* (62%), o tempo médio de atuação foi de 9,7 anos (DP = 4,9), variando entre 3 e 21. Quatro *stakeholders* (22%) são ou foram membros da Conitec, 4 (22%) são ou foram membros de NATs (núcleos de avaliação de tecnologia em saúde) e 4 (22%) são pesquisadores da área. Seis (33%) *stakeholders* são representantes de grupos de pacientes, indústria farmacêutica ou professor universitário.

**Tabela 6** Características dos *stakeholders* que participaram deste estudo.

Variável	Média	DP / %
<b>Idade (anos)</b>	40,7	13,6
<b>Identidade de gênero</b>		
Mulher cisgênero	8	44%
Homem cisgênero	10	56%
<b>Cidade e estado de residência</b>		
São Paulo - SP	5	28%
Brasília - DF	5	28%
Rio de Janeiro - RJ	2	11%
Florianópolis - SC	2	11%
Nova Friburgo - RJ	1	6%
Curitiba - PR	1	6%
João Pessoa - PB	1	6%
Porto Alegre - RS	1	6%
<b>Área de atuação</b>		
ATS	16	62%
Doenças Raras	7	27%

Paciente ou grupo de pacientes	3	12%
<b>Tempo de atuação (anos)</b>	9,7	4,9
<b>Perfil de atuação</b>		
Sou/fui membro da CONITEC	4	22%
Sou/fui membro de NATS	4	22%
Pesquisador da área	4	22%
Paciente ou Grupos de Pacientes	2	11%
Indústria Farmacêutica	2	11%
Professor Universitário	2	11%
<b>Nível de instrução</b>		
Graduação	3	17%
Especialização <i>Latu senso</i>	3	17%
Mestrado	4	22%
Doutorado	6	33%
Pós-doutorado	2	11%

### *Desenvolvimento e validação da matriz*

Um fluxograma que representa as etapas envolvidas na proposição e validação dos critérios é apresentado na **Figura 2**. Uma visão geral da validade de conteúdo para cada um dos 29 critérios propostos na versão inicial da matriz está na **Tabela 7**.

Na primeira rodada da validação, a RVC para cada um dos três atributos avaliados (clareza de linguagem, relevância teórica e pertinência prática) de cada critério proposto variou entre -0,333 e 1, sendo que o valor crítico da RVC considerando 18 *stakeholders* é de 0,444 (42). Quinze dos 29 critérios (51,7%) propostos foram aprovados em todos os atributos avaliados e quatro (13,7%) foram reprovados em todos os atributos. No entanto, passaram direto para a matriz apenas 11 critérios, pois três sofreram modificações e tiveram que ser reavaliados e um foi excluído por ser equivalente a outro também aprovado de acordo com os *stakeholders*. Dentre os 10 critérios (30 atributos) avaliados que tiveram um ou dois atributos reprovados, 12 atributos foram reprovados (40%), sendo seis (50%) com relação ao atributo clareza de linguagem, quatro (33%) com relação ao atributo pertinência prática e dois (17%) à relevância teórica.

Para a segunda rodada de validação, sete critérios foram excluídos e 8 critérios

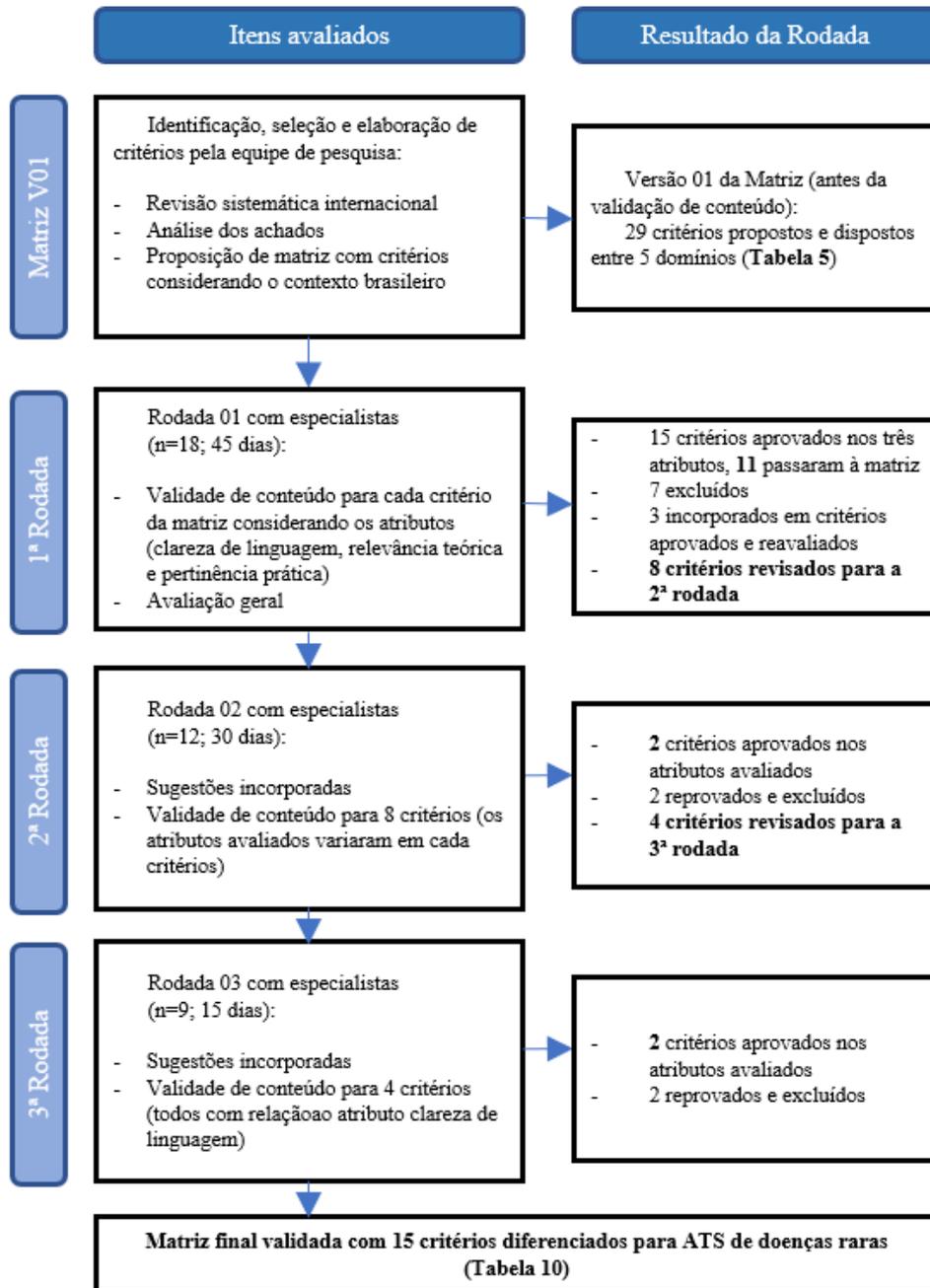
foram modificados de acordo com interpretação da avaliação dos *stakeholders* para melhor clareza de linguagem. Três dos critérios que foram revalidados nesta rodada já haviam atingido concordância na rodada anterior, no entanto, foram feitas mudanças no texto do critério a fim de melhorar a clareza de linguagem e comportar critérios excluídos, pela semelhança no tema. Por este motivo, estes critérios voltaram a ser avaliados. “Sigilo de preços” foi excluído devido à alta concordância entre os *stakeholders* de que não funcionaria no nosso modelo (RVC entre 0 e -0,22).

Na segunda rodada de validação, 12 *stakeholders* responderam o formulário. Para este número de respondentes, o valor crítico da RVC é de 0,667 (42). Dois entre os oito critérios avaliados foram aprovados nesta fase. Após a interpretação das avaliações dos *stakeholders*, outros dois critérios foram excluídos, como foi o caso de “Limiar de impacto orçamentário”. Neste caso, os *stakeholders* mostraram preocupação deste critério se tornar um limitante na tomada de decisão. Assim, quatro critérios passaram para a terceira rodada. O único atributo a ser avaliado na terceira rodada foi o de clareza de linguagem.

Para auxiliar no entendimento da matriz, foram feitas mais melhorias na linguagem dos critérios que passaram pela terceira rodada de validação. Dos quatro critérios, dois atingiram o valor crítico da RVC que, para nove respondedores, é de 0,778 (42). Sendo assim, “Gravidade da doença” e “Impacto da tecnologia no uso de recursos do sistema de saúde” passaram a integrar a matriz. Os outros dois critérios “Natureza inovadora do tratamento” e “Disposição a aceitar maior incertezas nas evidências clínicas” apesar de terem atingido a concordância entre os *stakeholders* com relação à relevância teórica e pertinência prática, não houve consenso em como estes critérios poderiam ser descritos em uma matriz e, por este motivo, foram excluídos.

Após três rodadas de validação de conteúdo por meio de painel Delphi, iniciando

com 18 *stakeholders*, logo 12 e, por fim, 9, uma matriz inicial de 29 critérios propostos passou a conter 15 critérios diferenciados para avaliação de tecnologias em saúde para doenças raras validados nos três atributos avaliados (**Tabela 10**).



**Figura 2** Fluxograma das etapas envolvidas na proposição e validação dos critérios.

**Tabela 7** Validade de conteúdo da matriz de critérios proposta em sua versão inicial.

Critérios propostos e avaliados na versão inicial da matriz	Atributos (RVC)			Rodada 1	
	Clareza de linguagem	Relevância teórica	Pertinência prática	Interpretação	Para a 2ª rodada
1. Definição de doença rara	0,222222222	0,666666667	0,777777778	Reprovado	Melhora da linguagem
2. Definição de doença ultrarrara	-0,111111111	0,555555556	0,666666667	Reprovado	Excluído (considerado no 1º)
3. Definição da gravidade da doença (por exemplo: dano permanente, idade, risco de morte, dependência)	0,222222222	0,555555556	0,888888889	Reprovado	Melhora da linguagem
4. Necessidade médica não atendida (falta de tratamento disponível para a condição no sistema de saúde)	0,555555556	0,666666667	0,888888889	Aprovado	✔
5. Administração facilitada	-0,111111111	0,111111111	0,444444444	Reprovado	Excluído
6. Mecanismo de ação inovador que impacte na segurança ou eficácia do medicamento	0	0,222222222	0,333333333	Reprovado	Melhora da linguagem
7. Necessidade de treinamento de profissionais e cuidadores	0,777777778	0,666666667	0,666666667	Aprovado	Mas agrupado com o item 8 conforme sugestão dos stakeholders
8. Mudanças em aspectos logísticos do sistema de saúde	0,333333333	0,333333333	0,333333333	Reprovado	Excluído
9. Relevância dos desfechos para determinada patologia (por exemplo: consenso entre técnicos em ATS, prescritores, pacientes, literatura etc.)	0,444444444	0,777777778	0,777777778	Aprovado	✔
10. Impacto na qualidade de vida (por exemplo: redução de dor crônica, possibilidade de executar atividades cotidianas quando tratado etc.)	0,777777778	0,777777778	0,666666667	Aprovado	✔
11. Tipo de benefício no tratamento (curativo, paliativo ou preventivo)	0,777777778	0,444444444	0,555555556	Aprovado	✔
12. Possibilidade na flexibilização na incerteza da evidência científica	0,333333333	0,444444444	0,444444444	Reprovado	Melhora da linguagem
13. No caso de incerteza da evidência, considerar a possibilidade de disponibilização do medicamento por tempo determinado com o comprometimento de que o fabricante coletará dados de eficácia dos pacientes em uso da medicação para reavaliação de ATS	0,888888889	0,555555556	0,222222222	Reprovado	Excluído (similar ao 26 de acordo com os stakeholders)
14. Participação de pacientes no processo de tomada de decisão	0,444444444	0,777777778	0,555555556	Aprovado	Mas agrupado com o item 23.
15. Participação da sociedade no processo de tomada de decisão	0,333333333	0,555555556	0,222222222	Reprovado	Excluído
16. Participação de stakeholders da doença no processo de tomada de decisão	0,444444444	1	0,777777778	Aprovado	Mas agrupado com item 23.
17. Aspectos sociais para pacientes (por exemplo: retorno ao trabalho ou escola, impacto psicossocial, possibilidade de executar atividades cotidianas quando tratado etc.)	0,888888889	0,888888889	0,666666667	Aprovado	✔
18. Aspectos sociais para cuidadores (por exemplo: qualidade de vida, possibilidade de trabalho, lazer, impacto psicossocial etc.)	0,888888889	0,777777778	0,666666667	Aprovado	✔

19. O tratamento permite que o paciente volte a contribuir com a sociedade e retome atividades cotidianas	0,88888889	0,55555556	0,44444444	Aprovado	Excluído (similar ao 10)
20. Necessidade médica não atendida e magnitude do efeito da tecnologia são tão relevantes que aspectos éticos poderão ser discutidos	-0,22222222	-0,11111111	-0,33333333	Reprovado	Melhora da linguagem
21. Políticas públicas de priorização da condição/doença rara (por exemplo: se a doença faz parte ou não de uma política pública de priorização)	0,44444444	0,44444444	0,66666667	Aprovado	✔
22. Redução clara de uso de recursos do sistema de saúde	0,44444444	0,44444444	0,33333333	Reprovado	Excluído (avaliação econômica)
23. Comitê de avaliação da tecnologia com diferentes representações/participantes (por exemplo: prescritores, geneticistas, cuidadores, pacientes e fabricantes)	0,77777778	0,33333333	0,44444444	Reprovado	Melhora da linguagem
24. Limiar de impacto orçamentário (por exemplo: projeção de gastos em determinado período)	1	0,66666667	0,33333333	Reprovado	Melhora da linguagem
25. Limiar da custo-efetividade ajustado (por exemplo: a depender da raridade da doença, magnitude do efeito etc. – possivelmente dentro de um intervalo predefinido)	0,55555556	0,55555556	0,55555556	Aprovado	✔
26. Compartilhamento de risco entre fabricante e pagador (por exemplo: fabricante acompanha pacientes e se compromete com publicação de dados)	0,66666667	0,55555556	0,55555556	Aprovado	✔
27. Sigilo de preço/custo unitário	0	-0,22222222	-0,22222222	Reprovado	Excluído
28. Possibilidade de selecionar a população de maior benefício	0,55555556	0,55555556	0,44444444	Aprovado	✔
29. Negociação de preço	0,77777778	0,88888889	0,88888889	Aprovado	✔

*RVC = razão de validade de conteúdo, o corte para 18 respondedores é  $\geq 0,444$  (42). Todos os itens que atingiram a RVC foram pintados de verde, valores negativos em vermelho e valores entre 0 e a RVC crítica em branco.*

**Tabela 8** Validade de conteúdo dos atributos que foram reprovados na primeira rodada.

Critérios avaliados na rodada 2	Atributos (RVC)			Rodada 2	
	Clareza de linguagem	Relevância teórica	Pertinência prática	Interpretação	Para a 3ª rodada
1. Raridade da doença	0,16666667	N/A	N/A	Reprovado	Melhora da linguagem
2. Gravidade da doença (por exemplo, dano permanente, afeta crianças, afeta atividades da vida diária etc.)	0,66666667	N/A	N/A	Aprovado	✔
4. Natureza inovadora do tratamento (se traduz em ganhos substanciais para os pacientes, e não somente uma nova classe de medicamentos ou mecanismo de ação)	0,33333333	0,66666667	0,66666667	Reprovado	Melhora da linguagem

5. Impacto da tecnologia na entrega do cuidado ao paciente (por exemplo, necessidade de treinamento de profissionais e cuidadores, mudanças na infraestrutura do sistema de saúde etc.)	0,333333333	1	0,833333333	Reprovado	Melhora da linguagem
9. Flexibilidade na aceitação da qualidade de evidência de eficácia e efetividade (por exemplo, a partir de ensaios clínicos não randomizados)	0,166666667	N/A	N/A	Reprovado	Melhora da linguagem
12. Impacto do tratamento sobre a distribuição do cuidado em saúde à população (dilemas éticos a respeito da magnitude do efeito e justiça distributiva)	0	0,5	0,333333333	Reprovado	Excluído
14. Comitê com diferentes atores para assessorar o técnico de ATS no processo de entendimento da doença (por exemplo, stakeholders clínicos no cuidado da doença, geneticistas, centros de referência etc.)	N/A	0,666666667	N/A	Aprovado	
15. Limiar de impacto orçamentário ajustado (por exemplo, a depender da raridade da doença, magnitude do efeito etc. – possivelmente dentro de um intervalo predefinido)	N/A	N/A	0,5	Reprovado	Excluído

*RVC = razão de validade de conteúdo, o corte para 18 respondedores é  $\geq 0,667$  (42). Todos os itens que atingiram a RVC foram pintados de verde, valores negativos em vermelho e valores entre 0 e a RVC crítica em branco.*

**Tabela 9** Validade de conteúdo dos atributos que foram reprovados na segunda rodada.

Critérios avaliados na rodada 3	Atributos (RVC)			Rodada 3	
	Clareza de linguagem	Relevância teórica	Pertinência prática	Interpretação	Para a Matriz final
1. Raridade da doença (permitirá o entendimento a respeito da natureza da doença considerando sua prevalência)	0,777777778	N/A	N/A	Aprovado	
4. Natureza inovadora do tratamento (se traduz em ganhos clínicos para os pacientes e não somente uma nova classe de medicamentos ou mecanismo de ação)	0,555555556	N/A	N/A	Reprovado	Excluído
5. Impacto da tecnologia no uso de recursos do sistema de saúde (por exemplo, necessidade de treinamento de profissionais e cuidadores, mudanças na infraestrutura do sistema de saúde etc.)	1	N/A	N/A	Aprovado	
9. Disposição a aceitar maior incerteza nas evidências clínicas (por exemplo, a partir de ensaios clínicos não randomizados)	0,555555556	N/A	N/A	Reprovado	Excluído

*RVC = razão de validade de conteúdo, o corte para 18 respondedores é  $\geq 0,778$  (42). Todos os itens que atingiram a RVC foram pintados de verde, valores negativos em vermelho e valores entre 0 e a RVC crítica em branco.*

**Tabela 10** Versão final e validada da matriz de critérios de ATS proposta para doenças raras no Brasil-SUS.

FATORES RELACIONADOS À DOENÇA	FATORES RELACIONADOS AO TRATAMENTO	FATORES POLÍTICOS E SOCIAIS	FATORES ECONÔMICOS
Raridade da doença (permitirá o entendimento a respeito da natureza da doença considerando sua prevalência) <sup>a</sup>	Impacto da tecnologia no uso de recursos do sistema de saúde (por exemplo: necessidade de treinamento de profissionais e cuidadores, mudanças na infraestrutura do sistema de saúde etc.)	Aspectos sociais para pacientes (por exemplo: retorno ao trabalho ou escola, impacto psicossocial, possibilidade de executar atividades cotidianas quando tratado etc.)	Limiar da custo-efetividade ajustado (por exemplo: a depender da raridade da doença, magnitude do efeito etc. – possivelmente dentro de um intervalo predefinido)
Gravidade da doença (por exemplo: dano permanente, afeta crianças, afeta atividades da vida diária etc.)	Relevância dos desfechos de eficácia e segurança para a determinada patologia (por exemplo: consenso entre técnicos, médicos, literatura, incluindo disposição para aceitar desfechos substitutos)	Aspectos sociais para cuidadores e familiares (por exemplo: possibilidade de trabalho, impacto psicossocial etc.)	Compartilhamento de risco entre fabricante e pagador (por exemplo: fabricante acompanha pacientes e se compromete com publicação de dados)
Necessidade médica não atendida (falta de tratamento disponível para a condição no sistema de saúde)	Impacto na qualidade de vida do paciente (por exemplo: bem-estar a partir da percepção da melhoria dos sintomas)	Políticas públicas de priorização da condição/doença rara (por exemplo: se a doença faz parte ou não de uma política pública de priorização)	Possibilidade da seleção da população de maior benefício (por exemplo: a partir de subgrupos pré-especificados e direcionadores do resultado)
	Tipo de benefício do tratamento (por exemplo: curativo, paliativo ou preventivo)	Comitê com diferentes atores para assessorar o técnico de ATS no processo de entendimento da doença (por exemplo: stakeholders clínicos no cuidado da doença, geneticistas, centros de referência etc.)	Negociação de preço

<sup>a</sup> Critério de raridade da doença tem o objetivo de flexibilizar o instrumento norteador que está sendo construído para a variedade de interpretações que se pode ter acerca do conceito de “doença rara”. Não é o intuito do trabalho determinar como isso poderia ser feito, mas sim que é um ponto que deve ser considerado no contexto de uma avaliação de ATS diferenciada.

## 5. DISCUSSÃO

Como discutido desde o início deste trabalho, critérios específicos de avaliação de tecnologias para doenças raras se fazem necessários pela complexidade dos impactos, tanto clínicos, psicossociais e financeiros destas enfermidades (9,16–18). De acordo com os achados da revisão de escopo, entende-se o quanto este é um tema discutido ao redor do mundo atualmente (32). Ainda não há uma metodologia sobre como implementar um modelo de avaliação específico para estas doenças, principalmente devido às particularidades de cada país e seus sistemas de saúde, sem mencionar a complexidade das doenças propriamente ditas. De acordo com Novaes e Soaréz (43), há necessidade de um quadro de valor coerente, que apresente todos os atributos das tecnologias de saúde considerados relevantes pelo público (preferências sociais) e, ao mesmo tempo, garanta os compromissos legais assumidos pelas instituições. Considerando este contexto, uma matriz de critérios específicos para o Brasil foi proposta e validada em três rodadas de painel Delphi com 18 *stakeholders* brasileiros.

A proposição de uma matriz com critérios diferenciados para avaliação de tecnologias para tratamento de doenças raras tem o potencial de desempenhar um papel fundamental como um instrumento orientador em discussões futuras. Essa matriz pode servir como base para o desenvolvimento de guias metodológicos, complementando iniciativas anteriormente elaboradas e já disponíveis no site da Conitec, como as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica e Análise de Impacto Orçamentário etc (15). Um material orientador diferenciado para estas doenças poderia permitir maior transparência e menos vieses na construção e condução de processos de avaliação, pois as agências de ATS enfrentam pressões para mudar seus processos e torná-los mais transparentes (43). Novos programas específicos para medicamentos destinados a doenças raras têm sido implementados na Europa, como o *Highly Specialized Technology*

(HST) que, apesar de não possuir um Guia Metodológico, torna pública a forma como o processo é conduzido (43,44). No futuro, novas estratégias de uso dos critérios podem surgir para delimitar e facilitar a tomada de decisão.

A primeira matriz proposta a ser validada continha 29 critérios diferenciados a serem avaliados em três atributos (clareza de linguagem, relevância teórica e pertinência prática). Mais da metade dos critérios propostos foram aprovados, sendo que 11 foram inseridos na matriz, demonstrando boa perspectiva a respeito da necessidade de critérios diferenciados quando se consideram doenças raras. Com a avaliação dos *stakeholders*, quatro critérios que haviam sido aprovados sofreram alterações e, por este motivo, voltaram a ser avaliados na segunda rodada. Com relação aos critérios propostos que foram excluídos já na primeira rodada, o critério 27 “Sigilo de preço/custo unitário” teve a Razão de Validade de Conteúdo (RVC) negativa, variando entre 0 e -0,22. A principal justificativa dos *stakeholders* para a baixa pontuação foi a legislação brasileira atual que exige que os valores de compras públicas sejam publicados (45), ainda que aconteça em outros países, como Reino Unido (46). De acordo com Anderson e colaboradores, garantir que as negociações de preços sejam confidenciais é uma prática usada pelo NICE como medida de controle de custo (46).

Na segunda rodada, mais dois critérios foram aprovados e inseridos na matriz. O item 15 “Limiar de impacto orçamentário ajustado” foi reprovado no atributo Pertinência prática, ainda que na rodada anterior tenha sido aprovado nos demais atributos. Poucos *stakeholders* pontuaram o atributo de forma negativa, os que justificaram versaram sobre como seria criado um intervalo de impacto factível que não se torne limitante na avaliação de ATS. Por outro lado, os *stakeholders* mais positivos a respeito do possível critério de limiar de impacto orçamentário trouxeram a necessidade de delineamento de impacto financeiro para orientar a tomada de decisão, entre todos os demais critérios qualitativos.

Em 2017, o NICE e o NHS abriram uma Consulta Pública (47) sobre mudanças nas disposições de avaliação e financiamento de medicamentos do programa HST (*Highly Specialised Technologies*). Entre as mudanças propostas, a introdução de “limiar de impacto orçamentário” de 20 milhões de libras foi uma delas, algumas publicações surgiram avaliando o impacto desta medida (48,49).

Para a terceira e última rodada de validação, todos os critérios precisaram ser avaliados apenas com relação à clareza de linguagem. Durante todas as rodadas, a maior dificuldade foi traduzir, em poucas palavras e de forma clara, a complexidade de cada um dos critérios propostos, sendo este um dos desafios deste trabalho. Os dois últimos critérios que foram reprovados e, portanto, excluídos da matriz final (“Natureza inovadora do tratamento” e “Disposição a aceitar maior incerteza nas evidências clínicas”), haviam sido aprovados nos atributos relevância teórica e pertinência prática, mas infelizmente não houve consenso quanto à clareza de linguagem.

Uma possível interpretação para este efeito, além da dificuldade na escrita da proposição do critério, é o fato de - para o critério de inovação - ter sido adotado o conceito de inovação do NICE, mas de acordo com Nicod e colaboradores (50), cada país possui um entendimento diferente do que é inovação em saúde, o que pode ter gerado desconforto entre os *stakeholders*. Já com relação ao critério da incerteza de evidência, o intuito era trazer para a matriz a possibilidade de flexibilização, e não definir quais tipos de estudos poderiam ser aceitos. Este tema causou diferentes interpretações e expectativas entre os *stakeholders*. Ainda que tenham sido feitos esforços para deixar claro que a matriz proposta é apenas um primeiro passo para o debate do que pode ser utilizado para agregar em uma avaliação de tecnologia para doenças raras, não foram suficientes para o completo entendimento do propósito e, por consequência, dos critérios.

Ao final das três rodadas da validação, uma matriz com 15 critérios dispostos entre

os quatro seguintes pilares, “Fatores relacionados à doença”, “Fatores relacionados ao tratamento”, “Fatores políticos e sociais” e “Fatores econômicos”, foi aprovada. Entre os itens mais bem avaliados entre os *stakeholders* estão “Impacto na qualidade de vida do paciente”, “Aspectos sociais tanto para o paciente quanto para os cuidadores-familiares” e “Negociação de preços”.

É importante notar que em 2021 a Controladoria-Geral da União realizou uma auditoria do processo de ATS no Brasil e constatou que atualmente não há uma avaliação da capacidade do SUS em suportar financeiramente o impacto orçamentário calculado; havendo, então a recomendação de implementação de um mecanismo voltado à avaliação desta capacidade para novas incorporações (52). Como os critérios de “Compartilhamento de risco” e “Negociação de preços” foram aprovados e incluídos na matriz, a reflexão a respeito da capacidade real de compra do SUS pode ser relevante para que o acesso seja de fato alcançado após uma incorporação.

Vale destacar que em 2022 a Conitec aprovou uma proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde, sendo 1 PIB/capita para doenças prevalentes e até 3 PIB/capita em doenças raras (53). Em linha com o critério que foi aprovado em nossa matriz “Limiar da custo-efetividade ajustado”; esta discussão da Conitec aconteceu simultaneamente a esta pesquisa.

É sabido que ainda há muitas incertezas na condução de avaliações de tecnologias, sobretudo, relacionadas a doenças raras. Os debates a respeito do tema crescem por todo o mundo dentre os principais pesquisadores das principais agências, como demonstrado na revisão de escopo em que alguns critérios passam a surgir com frequência, como entendimento das necessidades médicas não atendidas, diferentes limites de disposição de pagamento, teto de impacto orçamentário anual e falta de tratamento alvo para a condição, são alguns dos mais encontrados (32). Mas ainda sem um modelo que possa

ser replicado em outras agências de ATS.

Nos últimos 12 anos, por meio do trabalho da Conitec, o cenário da avaliação de tecnologias no Brasil mudou definitivamente. Nota-se que os esforços estão cada vez maiores para alcançar excelência no processo; mais transparência, mais participação social, mudanças na composição da plenária de decisão e criação dos comitês etc. Existem, no entanto, algumas limitações técnicas importantes, como a avaliação de custo por QALY, que exclui da análise benefícios de difícil captura, vieses com relação a doenças menos tratáveis e a discussão de um limiar adequado (46). Este trabalho evidencia como esse é um tema emergente e necessário, além de demonstrar que agências de ATS internacionais vêm tentando superar esta limitação considerando alguns fatores adicionais em suas avaliações, como critérios diferenciados (32).

Embora os métodos da ATS sejam afirmados como importantes para melhorar a efetividade e eficiência da assistência à saúde, eles têm sido considerados inadequados para captar as demandas sociais nos casos de doenças raras (43). Para que possamos nos aproximar da universalidade, integralidade e equidade, princípios doutrinários do SUS (1), a continuidade na busca por adequações e melhorias no processo avaliação de tecnologias se faz necessária. 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 da sociedade (51).

Com os avanços da ciência e grandes investimentos em tecnologias capazes de mudar drasticamente o curso natural das doenças, como terapias gênicas e medicamentos alvo, é possível que cada vez mais medicamentos surjam para atender uma parcela rara de uma doença mais prevalente. Sendo assim, a tendência é que as incertezas, tanto nos estudos clínicos quanto em análises de custo-efetividade, não diminuam, mas sim,

umentem.

Embora o presente estudo tenha contribuído para a discussão inicial sobre o estabelecimento de uma matriz para avaliar tecnologias de saúde para doenças raras no Brasil, algumas limitações devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, embora uma revisão de escopo tenha sido realizada para garantir o desenvolvimento abrangente dos critérios, existe a possibilidade de que alguns aspectos relevantes tenham sido esquecidos ou inadequadamente capturados. Além disso, apesar dos esforços para incorporar perspectivas diversas por meio do painel Delphi, incluindo pacientes, indústria farmacêutica e membros da CONITEC, suas opiniões podem não ser generalizadas, e o envolvimento de partes interessadas adicionais poderia ter gerado um framework final diferente. A dependência de julgamentos subjetivos no processo de avaliação também pode introduzir viés. Por fim, o estudo focou principalmente no desenvolvimento e validação do framework de critérios de HTA, deixando a implementação real e o impacto desses critérios nos processos de tomada de decisão a serem explorados em pesquisas futuras.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A avaliação de tecnologias para doenças raras é um tema amplamente discutido em todo o mundo; até o momento, não há um guia ou material orientador de como lidar com as avaliações de medicamentos para estas enfermidades. Diversas agências de ATS se debruçam a estudar formas de superar as limitações da clássica análise custo por QALY, como criação de comitês especializados, critérios de fim de vida, atenção à necessidade médica não atendida, etc. Por meio dos avanços da ciência, cada vez mais pacientes com doenças até então sem tratamento poderão ter suas histórias possivelmente transformadas com o uso de terapias gênicas ou medicamentos alvo, por exemplo. A partir

desta nova realidade, será cada vez mais importante avançar nas discussões que versam sobre como serão avaliados tais efeitos nunca vistos.

Inegavelmente, a Conitec tem avançado nas discussões a respeito de avaliação de tecnologias no Brasil, diversas iniciativas estão sendo colocadas em prática à medida que se aumenta a transparência. A intenção da matriz proposta e validada neste trabalho é que seja um primeiro passo para o debate a respeito da padronização de novos critérios que poderiam ser considerados em avaliações de tecnologias para doenças raras. Sabe-se que parte destes critérios já fazem parte das discussões da Conitec, mas de forma extraoficial, ou seja, a possibilidade da discussão de qualquer um destes critérios não é prevista em diretrizes de avaliação de tecnologia, o que pode prejudicar a transparência e adicionar viés às análises. Novas estratégias de uso dos critérios podem surgir para delimitar e facilitar a tomada de decisão.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União. 20 Set 1990.
2. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 1988. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicaocompilado.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm).
3. Oliveira, LCF et al. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. Saúde Debate 2020; 43(spe5): 286-298.
4. Boing, AC et al. Acesso a medicamentos no setor público: análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 29(4):691-701, abr, 2013.
5. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 152/GM, de 19 de janeiro de 2006. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União 2006; 20 jan.
6. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 3.323, de 27 de dezembro de 2006 (b). Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Diário Oficial da União 2006; 28 dez.
7. Silva HP, Petramale CA, Elias FTS. Avanços e desafios da política nacional de gestão de tecnologias em saúde. Rev Saude Publica 2012; 46(Supl. I):83-90.
8. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde Brasília: MS; 2010.
9. Biglia LV, Mendes SJ, Lima T de M, Aguiar PM. Incorporações de medicamentos para doenças raras no Brasil: é possível acesso integral a estes pacientes?. Ciênc

- saúde coletiva [Internet]. 2021Nov;26(11):5547–60. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611.26722020>.
10. Brasil. Lei Nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília.
  11. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria n.º 203 de 07 de fevereiro de 2012. Revoga a Portaria n.º 2.587, de 30 de outubro de 2008. Diário Oficial da União 2012; 08 fev.
  12. Lima, S. G. G., Brito, C. de, & Andrade, C. J. C. O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. *Ciênc saúde coletiva* [Internet], 2019 24(5), 1709–1722. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.17582017>.
  13. Brasil. Decreto n.º 7.646 de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Brasília – DF.
  14. CONITEC. Fluxo de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/fluxo-de-incorporacao-de-tecnologias-no-sus>.
  15. CONITEC. Diretrizes Metodológicas. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/diretrizes-metodologicas>.
  16. Lopes-Júnior LC, et al. Health Policies for Rare Disease Patients: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov; 19(22): 15174.. doi: 10.3390/ijerph192215174. 2022;

17. Nicod E, Berg Brigham K, Durand-Zaleski I, Kanavos P. Dealing with Uncertainty and Accounting for Social Value Judgments in Assessments of Orphan Drugs: Evidence from Four European Countries. *Value Health*. 2017 Jul-Aug;20(7):919-926. doi: 10.1016/j.jval.2017.07.002.
18. Nestler-Parr S, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special. *Value Health*. 2018 May;21(5):493-500. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.004. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29753344.
19. Silva EN, Sousa TRV. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? *Cad. Saúde Pública* 2015;31(3):1-11.
20. Schiepati A, Henter JI, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet* 2008;371(9629):2039-2041.
21. London, A.J. How should we model rare disease allocation decisions? *Hastings Cent. Rep.* 2012, 42, 3.
22. World Health Organization. *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)* World Health Organization (WHO); Geneva, Switzerland: 2021.
23. ANAHP. O cenário das doenças raras no Brasil. 2023. <https://www.anahp.com.br/saude-da-saude/o-cenario-das-doencas-raras-no-brasil/>.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Portaria GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html).
25. Pant S, Visintini S. Drugs for rare diseases: a review of national and international health technology assessment agencies and public payers' decision-making

- processes. Ottawa: CADTH; 2018. (Environmental scan; no. 77).
26. Santos, I. O mix público-privado no sistema de saúde brasileiro: elementos para a regulação da cobertura duplicada. 2009. 189 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.
  27. Cuadrado C, Crispi F, Libuy M, Marchildon G, Cid C. National Health Insurance: A conceptual framework from conflicting typologies. *Health Policy*. 2019;123(7):621–629. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.05.013>.
  28. Flexa, R. Processo decisório em sistemas de saúde: uma revisão da literatura. *Saúde Soc*. 2018; 27(3), 729-739.
  29. Tanios, N. et al. Which criteria are considered in healthcare decisions? Insights from an international survey of policy and clinical decision makers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013 Oct;29(4):456-65. doi: 10.1017/S0266462313000573. PMID: 24290340.
  30. ANS. No Title [Internet]. Sala de Situação. 2023. Available from: [https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Perfil\\_setor/sala-de-situacao.html](https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Perfil_setor/sala-de-situacao.html)
  31. Bahia L. O SUS e o setor privado assistencial: interpretações e fatos. *Saúde debate* [Internet]. 31º de maio de 2023 [citado 17º de maio de 2024];42(especial 3 nov):158-71. Disponível em: <https://saudeemdebate.org.br/sed/article/view/1147>.
  32. Felippini A. Criteria adopted in different models of public healthcare systems for the evaluation of reimbursement recommendations of orphan drugs: a scoping review. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade d. 2023.

33. JBI. JBI Manual for Evidence Synthesis. Aromataris E, Munn Z. 2020. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>.
34. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(7):467–473. Available from: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>.
35. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. INAHTA Members List. Available from: [https://www.inahta.org/members/members\\_list/](https://www.inahta.org/members/members_list/).
36. Serapioni M, Tesser CD. O Sistema de Saúde brasileiro ante a tipologia internacional: uma discussão prospectiva e inevitável. *Saúde Debate*. 2019;43(5):44-57. Available from: <https://doi.org/10.1590/0103-11042019S504>.
37. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). The handbook of HTA Core Model Online. Version 2.2, published 8 Apr 2016.
38. Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6:e20476.
39. Almanasreh E, Moles R, Chen TF. Evaluation of methods used for estimating content validity. *Res Social Adm Pharm*. 2019 Feb;15(2):214-221. doi: 10.1016/j.sapharm.2018.03.066.
40. Revilla MA, Saris WE, Krosnick JA. Choosing the Number of Categories in Agree–Disagree Scales. *Sociol Methods Res*. 2013;43:73-97.
41. Wilson, F. R., Pan, W., & Schumsky, D. A. (2012). Recalculation of the Critical Values for Lawshe's Content Validity Ratio. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*, 45(3), 197–210. <https://doi.org/10.1177/0748175612440286>.

42. Ayre C, Scally AJ. Critical Values for Lawshe's Content Validity Ratio: Revisiting the Original Methods of Calculation. *Measurement and Evaluation in Counseling and Development*. 2014;47(1):79-86. doi:10.1177/0748175613513808.
43. Novaes HMD, Soárez PC de. Doenças raras, drogas órfãs e as políticas para avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. *Sociologias* [Internet]. 2019May;21(51):332–364. Available from: <https://doi.org/10.1590/15174522-0215121>
44. NICE. Interim Process and Methods of the Highly Specialised Technologies Programme Updated to reflect 2017 changes. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-highly-specialised-technologies-guidance/HST-interim-methods-process-guide-may-17.pdf>
45. Brasil. LEI Nº 12.527, DE 18 DE NOVEMBRO DE 2011. Casa Civil. Disponível em [https://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112527.htm).
46. Anderson M, Drummond M, Taylor D, McGuire A, Carter P, Mossialos E. Promoting innovation while controlling cost: The UK's approach to health technology assessment. *Health Policy*. 2022 Mar;126(3):224-233. doi: 10.1016/j.healthpol.2022.01.013. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35131126.
47. National Institute for Health and Care Excellence. NICE and NHS England consultation on changes to the arrangements for evaluating and funding drugs and other health technologies assessed through NICE's technology appraisal and highly specialised. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/TA-HST-consultation-response-paper-March-Board.pdf>

48. Tuson HA, Dunsch AK, Song X. Assessing The Implications Of The Nice Budget Impact Test: How Many Oncology Regimens Will Be Affected And What Will Be The Impact On Patient Outcomes? *Value Health*. 2017 -V20, issue 9, p469.
49. Macaulay R, Shaw S, Dave K, Tang M. Nice's New Budget Impact Threshold – What Proportion Of Drugs Is This Likely To Affect? *Value Health*. 2017 -V20-issue9 p.660.
50. Elena Nicod, Karen Berg Brigham, Isabelle Durand-Zaleski PK. Dealing with Uncertainty and Accounting for Social Value Judgments in Assessments of Orphan Drugs: Evidence from Four European Countries. *Value Health*. 2017;919–926.
51. Vicente G, Cunico C, Leite SN. Transformando incertezas em regulamentação legitimadora? As decisões das agências NICE e CONITEC para doenças raras. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021;26(11):5533–5546. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212611>.
52. Brasil. Relatório de Avaliação – CGU. Processo de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Controladoria-Geral da União (CGU). Secretaria Federal de Controle Interno (SFC). Brasília/DF, 2022.
53. Brasil. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus. Ministério da Saúde – SCTIE. Brasília – DF, 2022.

## 8. ANEXOS

**Anexo 1.** Questionário para validação dos critérios de ATS para doenças raras no Brasil

**Para visualização no *Google Forms*, utilize o QR code a seguir:**



Este questionário é parte integrante do Mestrado Acadêmico da aluna

Luiza Vasconcelos Biglia, desenvolvido sob orientação da Profa. Dra.

Patricia Melo Aguiar. A resposta ao questionário é voluntária e irá contribuir para a construção de um instrumento piloto que auxilie na decisão de incorporação de medicamentos para doenças raras, considerando os desafios deste cenário no Brasil.

**Parte 1 – Características gerais do painel de stakeholders**

**Parte 2 - Julgamento dos critérios de ATS para doenças raras no Brasil**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

A pesquisadora responsável Profa. Dra. Patricia Melo Aguiar e a mestrand Luiza Vasconcelos Biglia vêm convidá-lo(a) a participar da pesquisa intitulada “Desenvolvimento e validação de critérios de avaliação para a incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS”. O objetivo da pesquisa é desenvolver e validar critérios de avaliação para a incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS.

Sua participação neste projeto é voluntária e você pode recusar-se a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem penalidades. Caso você concorde em participar do painel de stakeholders, você irá julgar os critérios de avaliação de tecnologias em saúde para doenças raras definidos para validação de conteúdo, preenchendo o questionário online, com duração entre 10-30 minutos, para se chegar a um consenso. O grupo de pesquisa irá examinar todas as recomendações e sugestões fornecidas pelo painel de stakeholders e aquelas consideradas mais pertinentes serão

incorporadas à matriz . A seguir, uma nova rodada da técnica Delphi será realizada para avaliar os atributos dos critérios de avaliação que forem reestruturados a partir do julgamento da primeira etapa.

Você irá assinar de forma online o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ou seja, a sua assinatura será substituída pelo clique nos botões “Li e concordo com os termos do estudo” ou “Não concordo com os termos do estudo”) e poderá imprimir uma cópia em arquivo .pdf para seu conhecimento e registro. Será garantido o livre acesso às informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo ao longo de todo o processo de participação, incluindo o período prévio ao preenchimento do questionário.

O risco da pesquisa é mínimo e não estamos prevendo que você tenha quaisquer danos ou despesas em decorrência de sua participação. Se você sofrer qualquer dano devido a sua participação nesta pesquisa ou tiver alguma despesa, você poderá solicitar reembolso e/ou indenização aos pesquisadores responsáveis. Garantimos que será mantida a confidencialidade das informações e o anonimato, mesmo quando os resultados da pesquisa forem apresentados em eventos científicos ou publicações.

De modo a minimizar o risco de vazamento de informações, os dados coletados serão armazenados em computadores com acesso exclusivo aos pesquisadores, de modo a garantir privacidade e sigilo de suas informações.

Informamos que a qualquer momento você pode entrar em contato conosco para sanar suas dúvidas.

Pesquisador responsável: Prof. Patricia Melo Aguiar – Farmácia Universitária da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP)

Telefone: (11) 2648-2364

E-mail: [aguiar.pm@usp.br](mailto:aguiar.pm@usp.br)

Pesquisadora mestranda: Luiza Vasconcelos Biglia – Mestranda do Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP)

E-mail: [luizabliglia@gmail.com](mailto:luizabliglia@gmail.com)

## Parte 1 – Características gerais do painel de stakeholders

1. Por favor informe o seu nome completo\*

---

2. Qual a sua idade (anos)?\*

---

3. Qual a sua identidade de gênero?\*

Mulher cisgênero

Homem cisgênero

Mulher transgênero

Homem transgênero

Não binário

Prefiro não informar

4. Qual a sua cidade e Estado de residência? (Por exemplo: São Paulo – SP)?\*

---

5. Qual a sua área de atuação?\*

Avaliação de Tecnologias em Saúde

Doenças raras

Paciente ou Grupo de pacientes

6. Há quanto tempo você atua na área (anos)?\*

---

7. Qual o seu perfil de atuação?\*

Sou/fui membro da CONITEC

Sou/fui membro de NATs

Pesquisador da área

Paciente ou Grupo de pacientes

Professor universitário

Indústria farmacêutica

Outro: \_\_\_\_\_

8. Qual o seu nível máximo de instrução?\*

Ensino fundamental

Ensino médio

Graduação

Especialização Latu senso

Mestrado

Doutorado

Pós-doutorado

## **Parte 2 – Julgamento dos critérios de ATS para doenças raras no Brasil**

Nesta seção, você julgará a importância de todos os critérios propostos para doenças raras no Brasil. Esse julgamento ocorrerá por meio de três atributos:

- Clareza da linguagem: avaliar se a linguagem é suficientemente clara, compreensível e adequada.
- Relevância teórica: avaliar se o conteúdo é representativo da temática, considerando a teoria em questão.
- Pertinência prática: avaliar se o conceito de interesse é pertinente para população-alvo.

Os critérios de ATS foram elaborados a partir dos achados de revisão de escopo sobre os critérios adotados em países com sistema público de saúde e foram organizados com base nos 9 domínios preconizados pela Rede Europeia de Avaliação de Tecnologias em Saúde

- EUnetHTA (Acessado em: <https://www.htacoremodel.info/ViewHandbook.aspx>).

A matriz completa de critérios de ATS para doenças raras pode ser vista aqui: [Matriz completa](#)

Responda nos quadros apresentados abaixo a **clareza da linguagem, relevância teórica e pertinência prática** dos critérios de ATS propostos para a avaliação de medicamentos para doenças raras no Brasil.

<b>Domínio 1: Problema de saúde e uso atual de tecnologia (CUR)</b>			
<b>Instruções para Preenchimento</b>			
<p><b>1-discorda fortemente; 2-discorda; 3-não concorda nem discorda; 4-concorda; e 5-concorda fortemente.</b></p> <p>Insira o número que considera mais adequado nas colunas da direita ao lado de cada item.</p>			
<b>Crítérios</b>	<b>Clareza de linguagem</b>	<b>Relevância</b>	<b>Pertinência prática</b>
1. Definição de doença rara			
2. Definição de doença ultrarrara			
3. Definição da gravidade da doença (por exemplo: dano permanente, idade, risco de morte, dependência)			
4. Necessidade médica não atendida (não há tratamento disponível para a condição de saúde)			

Comentários (você poderá indicar a inclusão, exclusão ou modificação de informações para cada um dos critérios sugeridos):

---



---



---



---

<b>Domínio 2: Descrição e características técnicas da tecnologia (TEC)</b>			
<b>Instruções para Preenchimento</b>			
<p><b>1-discorda fortemente; 2-discorda; 3-não concorda nem discorda; 4-concorda; e 5-concorda fortemente.</b></p> <p>Insira o número que considera mais adequado nas colunas da direita ao lado de cada item.</p>			
<b>Critérios</b>	<b>Clareza de linguagem</b>	<b>Relevância</b>	<b>Pertinência prática</b>
5. Administração facilitada			
6. Mecanismo de ação inovador que impacte na segurança ou eficácia do medicamento			
7. Necessidade de treinamento de profissionais e cuidadores			
8. Mudanças em aspectos logísticos do sistema de saúde			

Comentários (você poderá indicar a inclusão, exclusão ou modificação de informações para cada um dos critérios sugeridos):

---



---



---



---

<b>Domínio 3: Eficácia (EFF) e Segurança (SAF)</b>			
<b>Instruções para Preenchimento</b>			
<b>1-discorda fortemente; 2-discorda; 3-não concorda nem discorda; 4-concorda; e 5-concorda fortemente.</b> Insira o número que considera mais adequado nas colunas da direita ao lado de cada item.			
<b>Crítérios</b>	<b>Clareza de linguagem</b>	<b>Relevância</b>	<b>Pertinência prática</b>
9. Definição de desfechos relevantes (por exemplo: entendimento da doença junto à técnicos em ATS, prescritores, pacientes, literatura etc.)			
10. Impacto na qualidade de vida (por exemplo: redução de dor crônica, possibilidade de executar atividades cotidianas quando tratado etc.)			
11. Tipo de benefício no tratamento (curativo, paliativo ou preventivo)			
12. Possibilidade na flexibilização na incerteza da evidência científica			
13. No caso de incerteza da evidência: possibilidade de disponibilização do medicamento por tempo determinado com o comprometimento de que o fabricante coletará dados de eficácia dos pacientes em uso da medicação para reavaliação de ATS			

Comentários (você poderá indicar a inclusão, exclusão ou modificação de informações para cada um dos critérios sugeridos):

---



---



---



---

<b>Domínio 4: Pacientes, aspectos sociais e éticos (SOC) (ETH)</b>			
<b>Instruções para Preenchimento</b>			
<p><b>1-discorda fortemente; 2-discorda; 3-não concorda nem discorda; 4-concorda; e 5-concorda fortemente.</b></p> <p>Insira o número que considera mais adequado nas colunas da direita ao lado de cada item.</p>			
<b>Crítérios</b>	<b>Clareza de linguagem</b>	<b>Relevância</b>	<b>Pertinência prática</b>
14. Participação de pacientes no processo de tomada de decisão			
15. Participação da sociedade no processo de tomada de decisão			
16. Participação de stakeholders da doença no processo de tomada de decisão			
17. Aspectos sociais para pacientes (por exemplo: qualidade de vida, possibilidade de trabalho, lazer, mobilidade, autossuficiência etc.)			
18. Aspectos sociais para cuidadores (por exemplo: qualidade de vida, possibilidade de trabalho, lazer, impacto psicossocial etc.)			
19. O tratamento permite que o paciente volte a contribuir com a sociedade e retome atividades cotidianas			
20. Necessidade médica não atendida e magnitude do efeito da tecnologia são tão relevantes que aspectos éticos poderão ser discutidos			

Comentários (você poderá indicar a inclusão, exclusão ou modificação de informações para cada um dos critérios sugeridos):

---



---

<b>Domínio 5: Aspectos legais e organizacionais (LEG) (ORG)</b>			
<b>Instruções para Preenchimento</b>			
<p><b>1-discorda fortemente; 2-discorda; 3-não concorda nem discorda; 4-concorda; e 5-concorda fortemente.</b></p> <p>Insira o número que considera mais adequado nas colunas da direita ao lado de cada item.</p>			
<b>Crítérios</b>	<b>Clareza de linguagem</b>	<b>Relevância</b>	<b>Pertinência prática</b>
21. Políticas públicas de priorização da condição/doença			
22. Redução clara de uso de recursos do sistema de saúde			
23. Comitê de avaliação da tecnologia com diferentes representações/participantes (por exemplo: prescritores, geneticistas, cuidadores, pacientes e fabricantes)			

Comentários (você poderá indicar a inclusão, exclusão ou modificação de informações para cada um dos critérios sugeridos):

---



---



---



---



---



---

**Domínio 6: Custos e avaliação econômica (ECO)**

**Instruções para Preenchimento**

**1-discorda fortemente; 2-discorda; 3-não concorda nem discorda; 4-concorda; e 5-concorda fortemente.**

Insira o número que considera mais adequado nas colunas da direita ao lado de cada item.

<b>Crítérios</b>	<b>Clareza de linguagem</b>	<b>Relevância</b>	<b>Pertinência prática</b>
24. Limiar de impacto orçamentário (por exemplo: teto de gastos em um período, como 3 anos ou 5 anos)			
25. Limiar da custo-efetividade ajustado			
26. Risco compartilhado (por exemplo: fabricante acompanha pacientes e se compromete com publicação de dados)			
27. Sigilo de preço/custo unitário			
28. Possibilidade de selecionar a população de maior benefício			
29. Possibilidade de redução de preço			

Comentários (você poderá indicar a inclusão, exclusão ou modificação de informações para cada um dos critérios sugeridos):

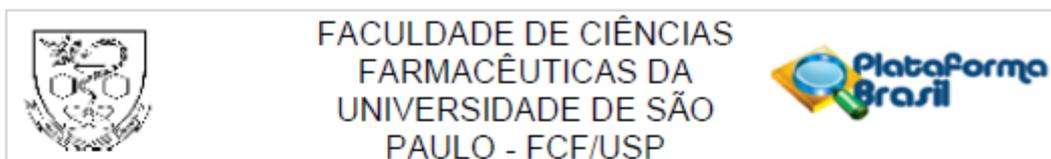
---

---

---

---

## Anexo 2. Parecer do Comitê de Ética – FCF-USP.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Desenvolvimento e validação de critérios de avaliação para a incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS

**Pesquisador:** Patricia Melo Aguiar

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 59902322.9.0000.0067

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.926.756

#### Apresentação do Projeto:

Quando se discute direito a saúde no Brasil, o medicamento é um elemento importante. Apesar da implementação de diversas políticas públicas, a garantia de disponibilidade, acessibilidade e uso racional de medicamentos se tornaram um desafio, principalmente diante do aumento crescente da demanda. Considerando o atual cenário de restrições orçamentárias em saúde, aumenta-se a responsabilidade na tomada de decisão para assegurar que as medicações necessárias cheguem aos pacientes que se beneficiam. Tendo em vista as dificuldades de avaliar a incorporação de um medicamento órfão, torna-se essencial o estabelecimento destes critérios diferenciados para doenças raras que auxiliem a avaliação de medicamentos órfãos por agências de tecnologias em saúde, como a CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. O presente estudo busca desenvolver e validar critérios de avaliação para a incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS.

Será realizado um estudo metodológico e quantitativo para o desenvolvimento e validação de critérios diferenciados de avaliação para a incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS, utilizando a metodologia de Análise de Decisão Multi-Critério (MCDA). Será criado um grupo de pesquisa para o desenvolvimento dos critérios, que será composto por quatro professores pesquisadores da área de de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) e/ou validação, uma aluna de mestrado e dois profissionais da saúde com experiência prática em ATS e/ou doenças raras.

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112  
Bairro: Butantã CEP: 05.508-000  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3091-3622 Fax: (11)3031-8986 E-mail: cepfcf@usp.br



Continuação do Parecer: 5.926.756

Estes critérios serão identificados a partir de revisão da literatura, de documentos legais disponibilizados por agências de ATS em seus respectivos sites, e das experiências profissionais do grupo de pesquisa. Os critérios serão elaborados considerando a metodologia de MCDA, ferramenta transparente e estruturada para a tomada de decisão que leva em consideração fatores multidimensionais e permite a comparação de tecnologias em saúde combinando critérios individuais dentro de uma avaliação geral (13).

Será elaborada uma lista de especialistas com experiência reconhecida e sólidos conhecimentos na área de ATS e/ou doenças raras, incluindo membros da CONITEC, Ministério da Saúde, associações de pacientes, professores universitários e pesquisadores da referida área, de várias regiões do Brasil. Os especialistas serão convidados via e-mail para participar do presente estudo e todos aqueles que concordarem, assinarão um termo de consentimento livre e esclarecido. A validade de conteúdo dos critérios de ATS será mensurada por eles e realizada por meio da técnica Delphi, com dois rounds e por um questionário online. Espera-se construir um instrumento piloto que auxilie na avaliação de tecnologia em saúde para doenças raras, considerando os desafios deste cenário no Brasil. A partir da construção do instrumento e validação com especialistas da área, esperamos que os critérios selecionados sejam relevantes para serem considerados pela CONITEC.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O estudo tem como objetivo desenvolver e validar critérios de avaliação para a incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS por meio do método de análise de decisão multicritério.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O projeto possui risco mínimo, com a possibilidade de vazamento do anonimato das informações fornecidas. Para minimizar o risco de vazamento dessas informações, os dados coletados serão armazenados em computadores com acesso exclusivo à equipe de pesquisa.

Tem como benefício contribuir com o desenvolvimento de critérios transparentes para a incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa tem sua importância uma vez que cria instrumento, que pode ser utilizado pela CONITEC, para a incorporação de medicamentos na lista do SUS para doenças raras.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram devidamente apresentados. Justificativa do item 5, na carta resposta, foi

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112  
Bairro: Butantã CEP: 05.508-000  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3091-3622 Fax: (11)3031-8986 E-mail: cepfcf@usp.br



FACULDADE DE CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO - FCF/USP



Continuação do Parecer: 5.926.756

aceita.

**Recomendações:**

Recomendo a aprovação do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1965872.pdf	10/02/2023 15:02:03		Aceito
Outros	20220920_CartaRespostaaCEP.docx	10/02/2023 08:34:49	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMESTRADO_LuizaBiglia_V7_questionario.pdf	10/02/2023 08:32:39	Patricia Melo Aguiar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_projeto_Luiza_corrigido.doc	10/02/2023 08:32:03	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Arturo.pdf	10/02/2023 08:28:03	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Rafael.pdf	10/02/2023 08:27:32	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto_Luiza_assinada.pdf	16/06/2022 13:42:33	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_Luiza.pdf	16/06/2022 13:40:51	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Tacio.pdf	16/06/2022 13:39:58	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Patricia.pdf	16/06/2022 13:39:45	Patricia Melo Aguiar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Luiza.pdf	16/06/2022 13:39:33	Patricia Melo Aguiar	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112  
Bairro: Butantã CEP: 05.508-000  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3091-3622 Fax: (11)3031-8986 E-mail: cepfcf@usp.br

	<b>FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FCF/USP</b>	
---	---	---

Continuação do Parecer: 5.926.756

**Necessita Apreciação da CONEP:**  
Não

SAO PAULO, 06 de Março de 2023

---

**Assinado por:**  
**Neuza Mariko Aymoto Hassimotto**  
(Coordenador(a))

<b>Endereço:</b> Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 13A, sala 112			
<b>Bairro:</b> Butantã		<b>CEP:</b> 05.508-000	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO		
<b>Telefone:</b> (11)3091-3622	<b>Fax:</b> (11)3031-8986	<b>E-mail:</b> cepfcf@usp.br	