



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Fonte: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2015000300496&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000300496&lng=en&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 18 abr. 2018.

#### REFERÊNCIA

SILVA, Everton Nunes da; SOUSA, Tanara Rosângela Vieira. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível?. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 496-506, mar. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2015000300496&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000300496&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 abr. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00213813>.

## Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível?

Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible?

Evaluación económica en el contexto de enfermedades raras: ¿es posible?

Everton Nunes da Silva <sup>1</sup>  
Tanara Rosângela Vieira Sousa <sup>2,3</sup>

### Abstract

*This study analyzes the available evidence on the adequacy of economic evaluation for decision-making on the incorporation or exclusion of technologies for rare diseases. The authors conducted a structured literature review in MEDLINE via PubMed, CRD, LILACS, SciELO, and Google Scholar (gray literature). Economic evaluation studies had their origins in Welfare Economics, in which individuals maximize their utilities based on allocative efficiency. There is no widely accepted criterion in the literature to weigh the expected utilities, in the sense of assigning more weight to individuals with greater health needs. Thus, economic evaluation studies do not usually weigh utilities asymmetrically (that is, everyone is treated equally, which in Brazil is also a Constitutional principle). Healthcare systems have ratified the use of economic evaluation as the main tool to assist decision-making. However, this approach does not rule out the use of other methodologies to complement cost-effectiveness studies, such as Person Trade-Off and Rule of Rescue.*

*Cost-Effectiveness Evaluation; Rare Diseases; Health Economics*

### Resumo

*O objetivo deste estudo foi analisar as evidências disponíveis sobre a adequação do uso de avaliação econômica sobre incorporação/exclusão de tecnologias para doenças raras. Foi realizada uma revisão estruturada da literatura, nas bases MEDLINE, via PubMed, CRD, LILACS, SciELO e Google Acadêmico (literatura cinzenta). Os estudos de avaliação econômica têm origem na Economia do Bem-Estar, na qual os indivíduos maximizam suas utilidades, fundamentando-se na eficiência alocativa. Não há um critério amplamente aceito para ponderar as utilidades esperadas, no sentido de dar mais peso aos indivíduos com maiores necessidades em saúde. Geralmente não se ponderam assimetricamente as utilidades; todas são tratadas de forma igualitária, que, no caso brasileiro, também é um princípio constitucional. Os sistemas de saúde têm ratificado o uso de avaliação econômica como principal instrumento para auxiliar na tomada de decisão. No entanto, essa postura não exclui o uso de outras metodologias complementares aos estudos de custo-efetividade, como Person Trade-Off e regra de resgate.*

*Avaliação de Custo-Efetividade; Doenças Raras; Economia da Saúde*

<sup>1</sup> Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Ceilândia, Brasil.  
<sup>2</sup> Centro de Pesquisa em Alcool e Drogas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.  
<sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

#### Correspondência

E. N. Silva  
Faculdade de Ceilândia,  
Universidade de Brasília,  
Centro Metropolitano,  
Conjunto A, Lote 01,  
Ceilândia, DF 72220-900,  
Brasil.  
evertonsilva@unb.br

## Introdução

Pacientes com doenças raras geralmente sofrem com a pequena oferta de medicamentos para suas necessidades <sup>1</sup>, causada, principalmente, pelas baixas prevalências destas patologias <sup>2</sup>. Isso faz com que os investimentos realizados em pesquisa e desenvolvimento (P&D) para as doenças raras sejam repassados para um número pequeno de potenciais consumidores, ocasionando, na maioria das vezes, preços proibitivos aos pacientes e também aos sistemas de saúde, que relutam em disponibilizá-los gratuitamente à população. Nesse último caso, os tomadores de decisão sustentam que as tecnologias ofertadas aos pacientes com desordens pouco prevalentes não cumprem todos os requisitos para serem incorporadas e reembolsadas pelos sistemas de saúde, a saber <sup>3,4,5,6</sup>: (i) não há evidências de boa qualidade sobre a segurança e eficácia destas tecnologias; (ii) as razões incrementais de custo-efetividade, que sinalizam medidas de eficiência na alocação de recursos escassos, geralmente são superiores aos limiares comumente aceitos pelos sistemas de saúde; (iii) o elevado custo de oportunidade em disponibilizar estas tecnologias aos pacientes com doenças raras, visto que com o mesmo recurso orçamentário poderiam assistir um número maior de pacientes com doenças comuns, que acometem um quantitativo expressivo de pessoas (grande prevalência).

Diante dessa situação, as doenças raras têm demandado atenção de pesquisadores e tomadores de decisão, no sentido de verificar se estas devem ganhar um *status* diferenciado em relação às demais doenças, principalmente no que se refere à avaliação econômica de tecnologias em saúde. O objetivo deste artigo é analisar, por meio de revisão narrativa, as evidências disponíveis sobre doenças raras e avaliação econômica, no intuito de sinalizar se esta se aplica àquelas. Ou seja, se há necessidade de uma nova abordagem metodológica para questões relacionadas à incorporação de tecnologias voltadas às doenças raras, além das já estabelecidas na *Lei nº 12.401* de 2011 <sup>7</sup>. Como objetivos secundários, busca-se caracterizar as doenças raras, bem como as políticas adotadas a elas; analisar as doenças raras em termos dos preceitos de ética em pesquisa; descrever os fundamentos teóricos das avaliações econômicas; revisar a literatura afim sobre a adequação da avaliação econômica como instrumento para a tomada de decisão no que se refere às doenças raras.

## Método e fontes bibliográficas

Fez-se uso de revisão narrativa da literatura para selecionar artigos, documentos e relatórios relacionados à adequação do uso de avaliação econômica no processo de tomada de decisão de incorporação de tecnologias para doenças raras. Para tal, os seguintes descritores em saúde foram selecionados: *rare diseases; orphan drugs; orphan diseases; doenças raras; avaliação econômica; custo-efetividade; avaliação de tecnologias da saúde; economic evaluation; cost-effectiveness; health economics; health technology assessment*.

As bases de dados utilizadas foram: MEDLINE, via PubMed, Centre for Review and Dissemination (CRD) da Universidade de York (York, Reino Unido), LILACS e SciELO. Como esse tema envolve o processo de tomada de decisão, em âmbito da gestão da saúde, torna-se necessário pesquisar em instituições voltadas a esta finalidade. Nessa direção, optou-se por utilizar a ferramenta do Google Acadêmico, visto que esta é mais sensível para captar documentos não indexados. Não houve restrição de ano de publicação e de idioma.

## Desenvolvimento

Os resultados deste trabalho estão divididos em subseções, relacionadas aos objetivos secundários estabelecidos na introdução.

### **Definição de doenças raras e políticas adotadas para contornar suas consequências em saúde e econômicas**

Doença rara é uma condição de saúde que ocorre com pouca frequência ou raramente na população em geral. Parte expressiva das doenças raras tem origem genética, representando cerca de 80% do total, segundo estimativas da EURORDIS 2005 <sup>8</sup>. Outras doenças raras são cânceres raros, doenças autoimunes, malformação congênita, doenças infecciosas e tóxicas, ou manifestações raras de doenças comuns, causadas por exposição ambiental durante a gravidez ou ao longo da vida <sup>9</sup>.

As manifestações das doenças raras podem ocorrer tanto no nascimento quanto durante a infância (como as síndromes de Williams, de Prader-Willi e o retinoblastoma) ou em qualquer estágio da vida adulta (como a doença de Huntington, a doença de Creutzfeldt Jacob, a esclerose lateral amiotrófica). Cerca de 50% das doenças raras manifestam-se na fase adulta. Na perspectiva médica, as doenças raras são caracterizadas por um grande número e ampla diversidade de

condições de saúde e sintomas, que variam não só de doença para doença como dentro da mesma patologia. A mesma condição pode ter muitas e diferentes manifestações clínicas de uma pessoa afetada para outra <sup>8</sup>.

É comum a quase todas as doenças, apesar de diferirem em termos de gravidade e expressão, a redução significativa da expectativa de vida. Muitas doenças raras são complexas, degenerativas e cronicamente debilitantes, afetando as capacidades físicas, mentais, sensoriais e comportamentais. No entanto, em alguns casos, se diagnosticadas a tempo e tratadas corretamente, proporcionam uma vida normal <sup>10</sup>.

Apesar da raridade das doenças, existe um grande número de patologias que podem apresentar essa característica: estima-se que há entre 5.000 e 8.000 doenças raras no mundo <sup>11</sup>. Inferre-se que existem, somente nos países da União Europeia, cerca de 30 milhões de pessoas acometidas por algum tipo de doença rara, o que significa 6 a 8% de toda a população; e 25 milhões de norte-americanos <sup>8,9,11</sup>.

Não há uma definição única para doenças raras. Geralmente, no âmbito dos sistemas de saúde, as doenças raras têm sido definidas com base no critério da prevalência ou no número de indivíduos afetados. Na União Europeia, uma doença é definida como rara quando afeta menos de 5 em 10 mil pessoas; nos Estados Unidos, quando acomete menos de 200 mil pessoas em todo o país (ou 7,5/10 mil habitantes pelo *Orphan Drug Act*, aprovado em 1983 pelo Congresso Norte-americano) <sup>12,13</sup>.

Além disso, apenas algumas doenças raras – cerca de 100 – estão próximas do limiar de 5 para 10 mil pessoas, como a síndrome de Brugada, a

síndrome de Guillain-Barré, o escleroderma ou defeitos do tubo neural. A maioria das outras doenças acomete um número menor de pacientes – algumas com menos de 0,1 por 10 mil pessoas, como as hemofilias, o sarcoma de Ewing, a distrofia muscular de Duchenne ou Doença de von Hippel-Lindau, as quais são consideradas doenças “muito-raras” ou “ultra-raras”. A Tabela 1 sintetiza os critérios adotados por países e regiões selecionados.

Na América Latina, a Colômbia restringiu o critério de doença rara, que era de 5/10 mil habitantes e passou a ser de 2/10 mil habitantes em 2011 (Lei de Regulação de Políticas para Doenças Raras – *Lei nº 1.392* de 2010 e *Lei nº 1.438* de 2011). Contudo, o Peru, que aprovou lei relacionada a doenças raras em 2011, não estabeleceu um critério epidemiológico específico para elas, mas as definiu com aquelas que comprometem seriamente a vida e cuja prevalência é baixa e que tem problemas em seu diagnóstico e seguimento <sup>14</sup>.

No Brasil, além de não haver estimativas oficiais do número de pessoas afetadas por doenças raras, também não há uma definição para estas doenças em termos epidemiológicos. Caso se aplicasse as estimativas de 6 a 8% da população (União Europeia), teríamos de 13 a 15 milhões de brasileiros acometidos. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) <sup>15</sup>, “doenças raras ou órfãs são aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparado com a população geral”. Essa definição existe em função da necessidade de dispensação de medicação excepcional <sup>16,17</sup>. O Ministério da Saúde, contudo, já desenvolveu e publicou Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para

Tabela 1

Definição de doenças raras, por países ou regiões.

País/Região	Critério para definição de doença rara (população afetada)	Prevalência (por 10.000 habitantes)
Austrália	< 2.000	1,1
Colômbia	-	2,0
Estados Unidos	< 200.000	7,5 (7,0)
Japão	< 50.000	4,0 (2,5)
OMS		6,5
União Europeia	< 215.000	5,0
Reino Unido (ultrarraras)	< 1.000	0,18

OMS: Organização Mundial da Saúde.

Fonte: adaptado de McCabe et al. <sup>5</sup>.

Nota: valores entre parênteses baseados nos estudos de Rosselli & Rueda <sup>14</sup> e de Hughes et al. <sup>19</sup>.

26 doenças raras, como: esclerose lateral amiotrófica, hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Guillain-Barré, doença de Gaucher, doença de Wilson, entre outras.

Devida à baixa prevalência dessas doenças, o desenvolvimento de um tratamento é considerado pouco atrativo ao setor privado em termos econômicos, o que pode criar uma situação de acesso desigual entre pacientes sofrendo de uma doença rara e de doenças consideradas comuns<sup>2</sup>. A população para drogas órfãs é muito pequena, fazendo com que os custos para pesquisa e desenvolvimento sejam cobertos pelos poucos pacientes em tratamento<sup>1</sup>. No entanto, auditorias nas contas da Genzyme Corporation sugerem que os custos de desenvolvimento de drogas órfãs são menores do que os das outras drogas, por envolverem menor número de pacientes em seus ensaios clínicos<sup>1</sup>. No entanto, o pequeno número de pacientes reduz, também, a qualidade das evidências epidemiológicas, fazendo com que as projeções de longo prazo desses medicamentos, em termos de segurança e eficácia, sejam menos confiáveis, dificultando a tomada de decisão quanto à incorporação ou reembolso.

Até a década de 1980, existiam poucas drogas desenvolvidas para o tratamento de doenças raras, o que deixava os pacientes apenas com

tratamentos paliativos para quase todas as doenças; quando havia a oferta do medicamento, as empresas tinham perdas financeiras<sup>12</sup>. Por esse motivo, em 1982, o Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos criou um setor específico para esses medicamentos e, em 1983, foi aprovado pelo Congresso Norte-americano o *Orphan Drug Act*, que além de caracterizar as doenças consideradas “órfãs”, criou incentivos para o desenvolvimento de medicamentos e outras tecnologias para essas doenças, na forma de linhas especiais de financiamento governamental e impostos diferenciados. Também estabeleceu que essas tecnologias tivessem protocolos especiais de investigação e aprovação mais rápida que os usuais, além de garantir monopólio de sete anos para as drogas aprovadas<sup>12,18</sup>.

Além dos Estados Unidos, outros países e regiões vêm desenvolvendo políticas de incentivo, pelo lado da oferta, para tratamento das doenças raras, como o Japão, a Austrália e, mais recentemente, a União Europeia (Tabela 2).

As políticas, nesses países analisados, incorporaram incentivos fiscais – exceto na Austrália –, agilidade nos processos de aprovação da droga para utilização, além de exclusividade de mercado e assessoria para desenvolvimento dos processos de aprovação. O impacto dessas medidas pode ser verificado por meio do número de

Tabela 2

Legislação específica para doenças raras, por países ou regiões.

País/Região	Legislação	Elementos da legislação para doenças raras				
		Incentivo fiscal	Avaliação e aprovação rápida de drogas	Exclusividade de mercado	Assistência para aprovação	Outros
Austrália	Australian Orphan Drugs Program (1997)	Não	Sim	Sim	Sim	Submissão reconsiderada a cada 12 meses
Estados Unidos	Orphan Drug Act (1983)	Sim	Sim	Sim	Sim	NA
Japão	Orphan Drug Regulation (1993)	Sim	Sim	Sim	Sim	Ressarcimento parcial dos custos de desenvolvimento; período de registro estendido
União Europeia	Regulation n. 141 (2000)	Sim	Sim	Sim	Sim	NA

NA: não aplicável.

Fonte: adaptado de Panju & Bell<sup>6</sup>.

medicamentos desenvolvidos e aprovados após as respectivas implementações das regulações (Tabela 3). Contudo, essas políticas não garantem a demanda, na forma que não são obrigados a ressarcir tratamentos a qualquer preço ofertado pelas empresas. Cada país tem regras claras sobre a incorporação dessas tecnologias nos sistemas de proteção social, sendo que alguns consideram as razões incrementais de custo-efetividade, além da presença de evidências clínicas<sup>19</sup>.

A Colômbia, em 2010, aprovou legislação regulatória de atenção para doenças raras e ultrarraras (*Lei nº 1.392* de 2010 e *Lei nº 1.438* de 2011) que além da definição (Tabela 1), determina a atualização bianual da lista de doenças que atendam aos critérios estabelecidos e garante a cobertura a todos os colombianos portadores de doenças raras, por meio do financiamento para diagnóstico, tratamento medicamentoso e procedimentos ou outros serviços necessários. A legislação determina também a origem dos recursos para tal, bem como autoriza o governo federal a adotar sistema de negociação para compra, que pode ser centralizado<sup>14</sup>.

Rosselli & Rueda<sup>14</sup> destacam ainda que no Peru, em 2011, com a promulgação da lei relacionada a doenças raras, não se estabeleceu um critério epidemiológico para doenças raras, mas se indicou a importância do ensino nos centros de educação superior para o diagnóstico precoce dessas doenças e o estabelecimento de um registro nacional de pacientes. Além disso, garante o tratamento por meio da aquisição de medicamentos, como gasto prioritário (*Lei nº 29.698* – Congresso da República do Peru).

No Brasil, em 2009, o Governo Federal lançou a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, que incluiu os PCDT ligados às doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e implicou a oferta de 45 medicamentos e tratamentos cirúrgicos e clínicos. Apesar de não

ter uma legislação específica, o SUS proporciona anualmente mais de 72 mil consultas e mais de 560 mil procedimentos laboratoriais para o tratamento e o diagnóstico de doenças raras, com um investimento anual superior a R\$ 4 milhões.

**Doenças raras no âmbito da ética em pesquisa**

Outro ponto que cabe ser ressaltado diz respeito às resoluções sobre ética em pesquisa, particularmente no que se refere ao acesso a tecnologias pós-conclusão do estudo. Com vistas à compensação dos sujeitos de pesquisa, que voluntariamente assumiram o risco de submeterem-se a um protocolo de investigação em prol do desenvolvimento científico e tecnológico, deveria ser assegurado a eles o fornecimento das intervenções que se mostraram benéficas ao final do ensaio clínico.

Desde 2000, a Associação Médica Mundial tem se manifestado em relação ao acesso a tecnologias pós-estudo para os sujeitos de pesquisa. Entre outros princípios éticos que visam a orientar os condutores de pesquisa biomédica com seres humanos, recomendou-se que “*ao final do estudo, todos os participantes devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo*” (*Declaração de Helsinque, 2000, parágrafo 30*). Essa orientação é ratificada na revisão de 2008, a qual propõe que “*após a conclusão do estudo, os participantes têm o direito de ser informados sobre o resultado do estudo e desfrutar de quaisquer benefícios que resultem dele, por exemplo, o acesso às intervenções identificadas como benéficas no estudo ou outros cuidados ou benefícios apropriados*” (*Declaração de Helsinque, 2008, parágrafo 33*).

No Brasil, o Conselho Nacional de Saúde regula os aspectos relacionados aos estudos que

Tabela 3

Impacto da legislação específica para doenças raras, por países ou regiões.

País/Região	Legislação	Número de drogas órfãs	
		Desenvolvidos	Aprovadas
Austrália	Australian Orphan Drugs Program (1997)	180 (2010)	62 (2010)
Estados Unidos	Orphan Drug Act (1983)	2.194 (2010)	350 (2010)
Japão	Orphan Drug Regulation (1993)	167 (2004)	95 (2004)
União Europeia	Regulation n. 141 (2000)	664 (2010)	51 (2010)

Fonte: adaptado de Panju & Bell<sup>6</sup>.

Nota: o ano entre parênteses nas duas últimas colunas indica o último ano contabilizado.

envolvem seres humanos como participantes de pesquisa. A *Resolução nº 196/96* faz menção, direta ou indiretamente, a esse assunto em alguns dos seus parágrafos <sup>20</sup>, a exemplo de “*assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa*” (*Resolução nº 196/96*, parágrafo III.3.P).

Cohen et al. <sup>21</sup> analisaram 312 ensaios clínicos de intervenções relacionadas ao HIV/AIDS, à tuberculose e à malária, em meados dos anos 2000. Desses, 36 (12%) foram realizados em países da América Latina, incluindo o Brasil (9 pesquisas). Levando em consideração a totalidade dos ensaios clínicos, apenas 1% continha informação sobre a provisão das intervenções após a conclusão do estudo, o que mostra o descumprimento deste princípio.

Essa orientação, no âmbito das doenças raras, torna a atratividade econômica mais restrita. Toma-se como exemplo a mucopolissacaridose tipo I, uma doença lisossômica causada pela atividade deficiente da enzima  $\alpha$ L-iduronidase, para a qual se estima que haja 87 pacientes identificados no Brasil <sup>16</sup>. Caso o princípio de fornecer o medicamento aos participantes da pesquisa fosse aplicado – e se este ensaio clínico tivesse um tamanho amostral representativo –, praticamente toda a demanda potencial do medicamento seria beneficiada pelo acesso pós-estudo. Ou seja, o custo seria repassado aos pacientes que não participaram da pesquisa, tornando o preço do medicamento ainda mais proibitivo.

#### **A avaliação econômica de tecnologias em saúde**

Cresce o número de países que adota estudos de avaliação de tecnologias em saúde nos seus respectivos sistemas de saúde, nos quais estão incluídas as avaliações econômicas, inclusive formalizando-os em seus arcabouços legais <sup>22,23</sup>. Em outros termos, a evidência científica sobre vários aspectos das tecnologias em saúde (segurança, eficácia, acurácia, efetividade, eficiência, factibilidade) é levada em consideração no processo de tomada de decisão acerca da incorporação, exclusão ou alteração de condutas clínicas, além dos aspectos éticos, sociais e políticos.

Particularmente ao que se refere à avaliação econômica, esta tem fundamentação na Economia do Bem-Estar (*welfare economics*), na qual os indivíduos maximizam suas utilidades. Para que isso seja verificado, um conjunto de condições deve ser satisfeito, conforme estabelecido em modelos de equilíbrio geral (teoria da utilidade esperada, racionalidade dos atores econômicos sob incerteza, *Pareto optimality*) <sup>24</sup>. Nessa

concepção, o bem-estar social seria obtido com base na soma das utilidades individuais <sup>25</sup>. Quanto maior o somatório agregado das utilidades, maior o bem-estar da sociedade.

Cabe ressaltar, no entanto, que essa fundamentação teórica não faz julgamento sobre a justiça ou quaisquer outros aspectos relacionados à distribuição do agregado das utilidades entre os indivíduos da sociedade <sup>26</sup>. Basta que apenas um – ou alguns indivíduos – tenha(m) sua(s) quantidade(s) de utilidade(s) aumentada(s) para que o Pareto-ótimo seja atingido, desde que os demais indivíduos não piorem em relação à situação anterior.

Esse ponto torna-se controverso no contexto dos sistemas públicos de saúde que adotam em suas jurisdições noções de equidade, no intuito de promover desigualdades justas: o tratamento desigual é justo quando é benéfico aos indivíduos mais carentes <sup>27</sup>. Nesse contexto, particular atenção tem sido dada às doenças raras, pelas características salientadas anteriormente. Haveria, segundo alguns autores, maior necessidade de saúde por parte dos indivíduos acometidos por doenças raras, devido às suas fragilidades de saúde e ao alto custo do tratamento, o qual se torna proibitivo para a maioria das famílias <sup>16</sup>. Ainda se referindo ao estudo de Souza et al. <sup>16</sup> (p. 3450), argumenta-se que “*a inclusão de medicamentos para doenças raras em listas do Ministério da Saúde poderia ser feita, na opinião dos autores, por meio de critérios diferenciados, utilizando princípios menos utilitaristas e levando em consideração tanto a vulnerabilidade da população atingida quanto a posição da sociedade em relação a essa inclusão, com definição de prioridades*”.

Um contraponto a esse argumento reside na idiosincrasia sobre a definição dos critérios de necessidade de saúde adotados pelos tomadores de decisão <sup>4</sup>, os quais nem sempre estão em sintonia com os preceitos morais e éticos da sociedade. Além disso, não há um critério amplamente aceito na literatura que pudesse ser utilizado para ponderar as utilidades esperadas dos indivíduos, no sentido de dar mais peso àqueles que têm as maiores necessidades em saúde. Por esse motivo, geralmente os estudos de avaliação econômica não ponderam assimetricamente as utilidades dos indivíduos de uma sociedade <sup>24</sup>; todos são tratados de forma igualitária, que no caso brasileiro, também é um princípio constitucional.

#### **Os métodos complementares aos estudos de avaliação econômica**

Partindo da premissa de que os estudos de avaliação econômica sustentam-se em medidas de eficiência – alocação ótima dos recursos escas-

tos de uma economia – e em valores da sociedade, tem sido argumentada, na literatura de economia da saúde, a possibilidade de os métodos convencionais – estudos de custo-utilidade – não refletirem as preferências da sociedade, o que poderia enviesar a tomada de decisão. Por exemplo, alguns estudos que teriam uma razão incremental relativamente pequena (remoção de tatuagem, tratamento da impotência masculina) poderiam ser considerados não prioritários aos olhos da sociedade; já as tecnologias com razão incremental acima dos limiares de custo-efetividade convencionais poderiam ter uma aceitação mais forte por parte dela <sup>1</sup>.

Tal fato ocorre porque os instrumentos usualmente utilizados para mensurar os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, em inglês) – *visual analogue scale, standard gamble, time trade-off* – restringem-se a perguntar aos respondentes a percepção deles em relação a determinados estados de saúde <sup>28</sup>. O problema emergiria quando se utilizam os QALY para extrapolar as preferências da sociedade sobre a alocação (distribuição) dos recursos escassos a diferentes grupos populacionais, visto que esta questão não é contemplada explicitamente nesses instrumentos de mensuração de QALY <sup>29</sup>. Outras variáveis relevantes para essa tomada de decisão estariam ocultas: severidade da condição de saúde entre diferentes doenças; existência de tratamentos alternativos; impacto do custo do tratamento no orçamento familiar.

Ademais, geralmente os instrumentos de mensuração dos anos de vida ajustados pela qualidade são aplicados a indivíduos que estão vivendo no estado de saúde em questão (pacientes), em vez de indivíduos de um modo geral (sociedade). Esse fato traria possíveis vieses quando se busca ter uma visão da sociedade, a saber: (i) as principais recomendações internacionais orientam que os estudos de avaliação econômica sejam realizados na perspectiva da sociedade, o que implica que os instrumentos de mensuração das utilidades sejam aplicados à população em geral, não em um grupo específico <sup>30,31</sup>; (ii) os pacientes possuem seus próprios conflitos de interesse, tendendo a superestimar as medidas de QALY <sup>32</sup>; (iii) a presença de doença pode comprometer a percepção dos indivíduos <sup>33</sup>.

Assim, novas abordagens poderiam ter papel importante nesse contexto, como, por exemplo, o método de *Person Trade-Off*. Essa ferramenta teria a vantagem de captar os valores da sociedade no que se refere à ponderação entre eficiência e equidade <sup>1,28</sup>. Em outros termos, a sociedade poderia abdicar de certo ganho de saúde – por exemplo, de tecnologias com razões incrementais dentro de padrões convencionais de acei-

tabilidade pelo sistema de saúde – dado que a sociedade valoriza mais tratamentos de outras doenças, mesmo que estes apresentem elevadas razões incrementais aos padrões aceitáveis.

O método de *Person Trade-Off* coloca aos respondentes uma pergunta direta, do tipo: “*Se existem X pessoas em uma situação de saúde adversa A e Y pessoas em uma situação de saúde adversa B; e o respondente só poderia ajudar (fornecer tratamento) um grupo, qual grupo ele escolheria?*” <sup>29</sup>. X e Y poderiam variar até que os respondentes se sentissem indiferentes em termos de desejo de ajudar. Assim, obteríamos a “desutilidade” da condição de saúde B em relação a A pela taxa X/Y. Por exemplo, suponha que há dois grupos (A: indivíduos com doença moderada; B: indivíduos com doença severa), ao se aplicar o método de *Person Trade-Off* ao público em geral, chega-se ao seguinte resultado: para um mesmo ganho em saúde (1 QALY), o público em geral sente-se indiferente entre melhorar a saúde (tratar) de 10 indivíduos com doença moderada e 5 indivíduos com doença severa; assim, conclui-se que a desutilidade em atender ao grupo B em relação ao A é de 0,5; por ser menor do que 1, significa que a sociedade valoriza mais a condição de saúde B <sup>32</sup>.

Ubel et al. <sup>32</sup> propuseram um método em dois estágios para melhor captar os valores societários. O primeiro estágio consiste em utilizar os instrumentos convencionais de mensuração dos anos de vida ajustados pela qualidade na percepção dos pacientes – daqueles indivíduos que realmente estão no estado de saúde sob investigação. O segundo, por sua vez, envolve atribuir pesos a diferentes ganhos em utilidade, no intuito de refletir as preferências da sociedade, levando em consideração o público em geral, e não a visão de pacientes. Nesse formato, busca-se obter as vantagens inerentes aos dois grupos de respondentes: os pacientes – por possuírem melhor entendimento sobre o estado de saúde – e o público em geral – por tomar decisões sob um véu de ignorância, ou seja, sem potenciais conflitos de interesse aparentes.

Além do *Person Trade-Off*, a regra de resgate (*rescue rule*) tem sido usada como argumento <sup>19</sup> para recomendar o tratamento de pacientes com doenças raras. Essa é assim denominada por representar a obrigação social e humana de resgatar indivíduos em situação de risco de morte iminente, por exemplo, o resgate de um naufrago em alto mar ou de um montanhista perdido. Ou ainda como ocorreu recentemente no Chile, o resgate dos 33 mineiros que foram soterrados a centenas de metros abaixo da terra e resgatados ao custo de 22 milhões de dólares americanos <sup>14</sup>.

A sociedade em geral valora esse tipo de ação: poucas pessoas usariam a lógica econômica nes-

se momento ou questionariam o custo de oportunidade de usar esse recurso para, por exemplo, investir em programas de saúde infantil.

A visibilidade/identificação da vítima frente a uma morte evitável constitui um dos argumentos da regra de resgate, assim como a dedução de preferências por este tipo de ação em um momento de choque/comoção. Há uma tendência a dar prioridade para pessoas que sofrem ou têm algum tipo de inabilidade na vida normal, mesmo se o tratamento disponível for menos eficaz quando comparado com outras doenças <sup>34</sup>. Ao priorizar indivíduos identificáveis em detrimento de uma vida estatística, a hipótese de neutralidade distributiva é violada.

A regra de resgate prioriza a gravidade da doença em detrimento da efetividade e dos custos do tratamento, o que contraria a lógica/ética utilitarista, inviabilizando a escolha de intervenções custo-efetivas de modo a maximizar a eficiência do uso dos recursos (Tabela 4).

## Comentários e considerações finais

Pretendeu-se, com este artigo, obter uma visão geral sobre as características econômicas das doenças raras, a fim de verificar se os estudos de avaliação econômica se aplicam a este contexto. Para tal, fez-se uso do método de revisão narrativa para revisar aspectos como: (i) definição e implicações econômicas das doenças raras nos sistemas de saúde; (ii) as políticas econômicas realizadas no âmbito das doenças raras; (iii) aspectos éticos relacionados às doenças raras; (iv) fundamentação teórica dos estudos de avaliação econômica; (v) métodos complementares à avaliação econômica. A seguir, seguem as principais evidências encontradas.

No que se refere à definição de doenças raras, o critério mais utilizado é o epidemiológico. Algumas jurisdições quantificam essa raridade (Estados Unidos, Japão, Austrália, União Europeia) e outras não, apenas se referindo a elas como

Tabela 4

Regra de resgate e visão utilitarista.

	Pró-regra de resgate <sup>19</sup>	Pró-utilitarismo <sup>5</sup>
Status especial da doença	Assegurar tratamento para doenças que não existem tratamento; severidade da doença.	A Legislação representa as preferências da sociedade? A sociedade está disposta a pagar mais por menos pessoas tratadas com doenças raras?
Evidência de efetividade	Não é possível recrutar um número suficiente de participantes para ensaios clínicos; horizonte de análise pequeno para doenças crônicas, é necessário o registro e o seguimento dos pacientes pós-início do tratamento.	Há um número considerável de casos em algumas doenças que permitiriam estudos maiores: p. ex. doença de Gaucher – ensaios clínicos com 12 pacientes e 10 anos após 3.000 pacientes usando medicação; o registro dos pacientes não resolve o problema, pois depois da introdução da terapia há mudança no histórico da doença.
Limitado impacto orçamentário	Dado que o número de pacientes é pequeno, o impacto orçamentário também o seria.	Necessário considerar custo de oportunidade.
Equidade	Investir em pacientes com doenças raras é não ético do ponto de vista utilitarista, contudo, todos têm direito a um mínimo de saúde.	Regra de resgate não é de fato uma regra, mas um instinto emocional para eventos trágicos e não deve nortear políticas; apelo público a vidas conhecidas não devem valer mais que as desconhecidas.
Opções para recomendações de políticas	Peso diferenciado (QALY) para doenças com diferentes prevalências; partilhar o risco com a indústria; critérios clínicos e farmacológicos de inclusão no tratamento.	São necessárias evidências de que a sociedade tem preferências por doenças raras; dificuldades de estabelecer quando o tratamento foi entregue com sucesso; dificuldade de estabelecer critérios clínicos <i>a priori</i> que garantam ganhos em saúde.

QALY: anos de vida ajustados pela qualidade.

aquelas que afetam um pequeno número de pessoas quando comparadas à população geral (Brasil, Peru). Por ter o critério epidemiológico como parâmetro, esse conceito acaba englobando um conjunto bastante amplo de doenças, podendo chegar ao número de 8 mil patologias. Algumas características usualmente compartilhadas entre essas doenças são a causa genética (80%) e a redução significativa da expectativa de vida. Em termos econômicos, a raridade está associada à baixa atratividade de investimentos privados, visto que haveria alto risco no processo de pesquisa e desenvolvimento, associado à reduzida demanda pelas tecnologias. Um contraponto a essa questão foi publicado na revista *Forbes*, em 23 de agosto de 2012, sob o título *Orphan Drugs: 'Rare' Opportunities to Make Money*<sup>35</sup>. Nesse artigo, apontam-se os medicamentos órgãos como grandes oportunidades de investimentos, pois estes já representam 6% de todas as vendas do setor farmacêutico, com crescimento superior aos medicamentos para doenças prevalentes (25,8% vs. 20,1%, respectivamente). Ademais, em 15% dos casos analisados, um mesmo medicamento obtém registro para mais de uma doença rara, ampliando assim sua demanda potencial.

Uma possível explicação aos dados publicados na *Forbes* refere-se às políticas adotadas nos países desenvolvidos para fomentar a oferta de tecnologias para as doenças raras, por meio de concessão de crédito diferenciado, isenções fiscais, exclusividade de mercado, processo diferenciado para concessão de registro. Nesse sentido, percebe-se que os esforços despendidos pelos governos estão mais direcionados ao fomento da indústria farmacêutica do que no aprofundamento dos critérios de incorporação e disponibilização dessas tecnologias aos potenciais usuários. Em outros termos, concede-se o registro (permissão para comercialização no mercado), mas não a disponibilização desses medicamentos de forma gratuita nos sistemas de saúde. Essa parece ser a estratégia dos Estados Unidos, país que mais concede registro para tecnologias direcionadas às doenças raras, sem haver o comprometimento de incorporar ao seu sistema de proteção social, visto que seu sistema de saúde é caracterizado por ser voltado ao mercado, diferentemente do sistema brasileiro, que segue os princípios da universalidade e integralidade.

Outro ponto importante no âmbito das doenças raras é a escassez de evidências de boa qualidade sobre os efeitos em saúde das tecnologias disponíveis a essas enfermidades. Geralmente, são apontados, como fatores que tendem a reduzir a robustez dos resultados dos estudos clínicos, o pequeno número de participantes incluídos em ensaios clínicos randomizados e o uso de desfechos em saúde intermediários, sem analisar os efeitos na sobrevida ou qualidade de vida dos pacientes<sup>1,36</sup>.

Em relação aos aspectos éticos, critica-se a *Declaração de Helsinque* no contexto das doenças raras, pois esta reforçaria a redução da atratividade econômica desse mercado, por ter de fornecer o tratamento após a conclusão do estudo aos sujeitos de pesquisa. Esse ponto é controverso, pois a maioria das indústrias farmacêuticas é multinacional de grande porte, as quais podem alocar pacientes em diferentes países em que atuam, por meio de ensaios clínicos multicêntricos e multinacionais. Assim, seria reduzido o impacto, em nível local, da obrigação de continuar a ofertar aos participantes da pesquisa tratamento pós-conclusão do estudo. O papel dos registros também é um tema que necessita de um olhar mais atento do campo da ética, visto que estes poderiam ampliar o conjunto de evidências científicas disponíveis à tomada de decisão.

Cabe frisar que os sistemas de saúde têm ratificado o uso de avaliação econômica como principal instrumento para auxiliar na tomada de decisão sobre incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde. Ao afirmarem isso, implicitamente se assume que os estudos de custo-efetividade e suas variações (custo-utilidade, por exemplo) são a forma mais aceita de sistematizar as evidências de custo e desfechos em saúde. No entanto, essa postura não exclui o uso de outras metodologias, complementares a esses estudos. Tem-se aventado o uso de *Person Trade-Off* e regra de resgate como complementos viáveis no processo de tomada de decisão. Assim, como sugestão para pesquisas futuras, recomenda-se que sejam realizados estudos baseados na metodologia de *Person Trade-Off*, visto que ela permite quantificar as preferências e os valores da sociedade quanto à alocação de recursos escassos na saúde, podendo servir de balizador aos tomadores de decisão no processo de incorporação e exclusão de tecnologias em saúde, particularmente no SUS.

## Resumen

*El objetivo fue sistematizar las evidencias disponibles sobre la pertinencia de utilizar la evaluación económica para la incorporación/exclusión de tecnología en enfermedades raras. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en MEDLINE vía PubMed, CRD, LILACS, SciELO y Google Académico (literatura gris). Los estudios de evaluación económica se originan de la Economía del Bienestar, en la que los individuos maximizan sus utilidades, basándose en la eficiencia de asignación. No existe un criterio ampliamente aceptado para examinar las utilidades, a fin de dar más peso a los individuos con mayores necesidades. Generalmente, los estudios no equilibran asimétricamente las utilidades, todas son consideradas iguales, lo que en Brasil es también un principio constitucional. Los sistemas de salud han ratificado el uso de la evaluación económica como la principal herramienta para ayudar en la toma de decisiones. Sin embargo, este abordaje no excluye el uso de otras metodologías complementarias a los estudios de coste-efectividad, como la técnica de compensación personal o la regla del rescate.*

*Evaluación de Costo-Efectividad; Enfermedades Raras; Economía de la Salud*

## Colaboradores

E. N. Silva e T. R. V. Sousa participaram de todas as fases de elaboração do artigo.

## Conflicto de intereses

Este artigo é uma versão adaptada do parecer técnico encaminhado pela coautora T.R.V.S. à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec/MS), para o qual recebeu recursos financeiros desta instituição. No entanto, não houve influência, de qualquer espécie, da Conitec/MS na elaboração deste artigo. Ademais, as opiniões aqui expressas são de inteira responsabilidade dos autores.

## Referências

1. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23:36-42.
2. Denis A, Simoens S, Fostier C, Mergaert L, Cleemput I. Policies for orphan diseases and orphan drugs. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_threats/non\\_com/docs/policies\\_orphan\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/policies_orphan_en.pdf) (acessado em 23/Mar/2013).
3. Drummond MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth* 2008; 14:16-7.
4. London AJ. How should we model rare disease allocation decisions? *Hastings Cent Rep* 2012; 43:3-4.
5. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ* 2005; 331:1016-9.
6. Panju AH, Bell CM. Policy alternatives for treatments for rare diseases. *CMAJ* 2010; 182:E787-92.
7. 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* 2011; 29 abr.
8. European Organisation for Rare Diseases. Rare diseases: understanding this public health priority. [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf) (acessado em 21/Mar/2013).
9. European Union Committee of Experts on Rare Diseases. 2012 report on the state of the art of rare disease activities in Europe – Part I: overview of rare disease activities in Europe. [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=1378](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1378) (acessado em 21/Mar/2013).

10. Direcção-Geral da Saúde e da Defesa do Consumidor, Comissão Europeia. Doenças raras: os desafios da Europa. Consulta pública. Direcção C – Saúde Pública e Avaliação de Riscos. [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_threats/non\\_com/docs/raredis\\_comm\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_pt.pdf) (acessado em 23/Mar/2013).
11. Kaplan W, Laing R. Priority medicines for Europe and the world. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2004.7.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf) (acessado em 21/Mar/2013).
12. Villarreal MA. Orphan Drug Act: background and proposed legislation in the 107th congress. <http://www.law.umaryland.edu/marshall/crsreports/crsdocuments/RS20971.pdf> (acessado em 20/Mar/2013).
13. Office of Rare Diseases Research, National Institutes of Health. Rare diseases and related terms. <http://rarediseases.info.nih.gov/> (acessado em 20/Mar/2013).
14. Rosselli D, Rueda JD. Enfermedades raras, huérfanas y olvidadas. <http://www.afidro.com/Estudio.pdf> (acessado em 06/Abr/2013).
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 16, de 13 de março de 2008. Diário Oficial da União 2008; 17 mar.
16. Souza MV, Krug BC, Picon PD, Schwartz IVD. Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. *Ciênc Saúde Coletiva* 2010; 15 Suppl 3:3443-54.
17. Wiest R. A economia das doenças raras: teoria, evidências e políticas públicas [Monografia]. Porto Alegre: Faculdade de Ciências Econômicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
18. U.S. Food and Drug Administration. Orphan Drug Act. Excerpts. Public Law 97-414, as amended. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentsstotheFDCAct/OrphanDrugAct/default.htm> (acessado em 20/Mar/2013).
19. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *Q J Med* 2005; 98:829-36.
20. Daines SM, Goldbaum M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica – revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57:710-6.
21. Cohen ERM, O'Neill JM, Joffres M, Upshur REG, Mills E. Reporting of informed consent, standard of care and post-trial obligations in global randomized intervention trials: a systematic survey of registered trials. *Dev World Bioeth* 2009; 9:74-80.
22. La Torre G, Nicolotti N, De Waure C, Ricciardi W. Development of a weighted scale to assess the quality of cost-effectiveness studies and an application to the economic evaluations of tetravalent HPV vaccine. *J Public Health* 2011; 19:103-11.
23. Perpiñán JMA, Martínez FIS, Pérez JEM. La medición de la calidad de los estudios de evaluación económica. una propuesta de 'checklist' para la toma de decisiones. *Rev Esp Salud Pública* 2009; 83:71-84.
24. Garber AM, Weinstein MC, Torrance GW, Kamlet MS. Theoretical foundations of cost-effectiveness analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editores. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 25-53.
25. McGuire A. Theoretical concepts in the economic evaluation of health care. In: Drummond M, McGuire A, editores. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. New York: Oxford University Press; 2001. p. 1-21.
26. Tsuchiya A, Williams A. Welfare economics and economic evaluation. In: Drummond M, McGuire A, editores. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. New York: Oxford University Press; 2001. p. 22-45.
27. Pôrto SM. Justiça social, equidade e necessidade em saúde. In: Piola SF, Vianna SM, organizadores. *Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde*. Brasília: Editora Ipea; 2002. p. 123-40.
28. Nord E, Pinto JL, Richardson J, Menzel P, Ubel P. Incorporating societal concerns for fairness in numerical valuations of health programs. *Health Econ* 1999; 8:25-39.
29. Prades J-LP. Is the person trade-off a valid method for allocation health care resources? *Health Econ* 1997; 6:71-81.
30. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
31. Gold M, Siegel J, Russel L, Weinstein M. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
32. Ubel PA, Richardson J, Menzel P. Societal value, the person trade-off, and the dilemma of whose values to measure for cost-effectiveness analysis. *Health Econ* 2000; 9:127-36.
33. Arrow KJ. Uncertainty and the welfare economics of medical care. *Am Econ Rev* 1963; 53:941-73.
34. McKie J, Richardson J. The rule of rescue. *Soc Sci Med* 2003; 56:2407-19.
35. Silverman E. Orphan drugs: 'rare' opportunities to make money. *Forbes* 2012; 23 ago.
36. Diniz D, Medeiros M, Schwartz IVD. Consequências da judicialização das políticas de saúde: custos de medicamentos para as mucopolissacarídeos. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:479-89.

Recebido em 18/Dez/2013

Versão final reapresentada em 28/Mai/2014

Aprovado em 18/Set/2014