

Universidade de Brasília – UnB
Faculdade de Ceilândia – FCE
Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde – PPGCTS

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

**MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO PARA DOENÇAS RARAS:
UMA ABORDAGEM PARA COLETA E SÍNTESE DE INFORMAÇÕES**

Brasília, de 27 setembro de 2019



Universidade de Brasília – UnB

Faculdade de Ceilândia – FCE

Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde – PPGCTS

**MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO PARA DOENÇAS
RARAS: UMA ABORDAGEM PARA COLETA E SÍNTESE DE
INFORMAÇÕES**

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de doutor pelo programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Dayani Galato

Área de concentração: Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Linha de pesquisa: Estratégias interdisciplinares em Promoção, Prevenção e Intervenção em Saúde

Temática: Serviços em Saúde: Uso Racional de Medicamentos

Brasília, 27 de setembro de 2019

TESE DE DOUTORADO

**MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO PARA DOENÇAS
RARAS: UMA ABORDAGEM PARA COLETA E SÍNTESE DE
INFORMAÇÕES**

Foi avaliado e aprovado em

Brasília, 27 de setembro de 2019

Banca examinadora

Profa. Dra. Dayani Galato
Orientadora (Universidade de Brasília)

Profa. Dra. Luciene Ferreira Gaspar Amaral
Membro Titular (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)

Profa. Dra. Margô Gomes de Oliveira Karnikoviski
Membro Titular (Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Rafael Santos Santana
Membro Titular (Universidade de Brasília)

Profa. Dra. Letícia Farias Gerlack
Membro Suplente (Ministério da Saúde)

GG633m Gomes, Pollyanna
MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO PARA DOENÇAS
RARAS: UMA ABORDAGEM PARA COLETA E SÍNTESE DE INFORMAÇÕES /
Pollyanna Gomes; orientador Dayani Galato. -- Brasília, 2019.
122 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências e Tecnologias em
Saúde) -- Universidade de Brasília, 2019.

1. Avaliação da Tecnologia Biomédica. 2. Monitoramento
do Horizonte Tecnológico. 3. Doenças raras. 4. Judicialização
da saúde. 5. Tecnologia e Inovação. I. Galato, Dayani,
orient. II. Título.

EPÍGRAFE

“Não prever é já lamentar”.
(Leonardo da Vinci)

DEDICATÓRIA

A Liz, presente.

Dedico

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida.

Ao amado Wandem, pela paciência e parceria imprescindíveis nessa e em outras jornadas.

Aos meus pais Deval e Eralda, por todo o cuidado, carinho, amor e doação. Vocês me inspiram a ir sempre além.

Aos meus irmãos Andrei e Iuri e amiga-irmã Ayla, pela torcida, conversas e brincadeiras.

Aos sobrinhos Murilo e Rafael, por toda a farra, animação e alegrias que me trazem.

Aos amigos Isis Ferreira, Nayara Brito, Lays Marra e Edison Melo por compartilharem a crença e a luta por um SUS melhor. Obrigada pelo incentivo, pelos momentos de descontração e por tornarem meus dias melhores.

À amiga Jéssica Bernardo Rodrigues pelos pontos de vista inusitados.

A Janete e Viviane, pelo privilégio da longa amizade.

À professora Dra. Dayani Galato por ter acreditado nesse trabalho, pela disponibilidade, incentivo e sorrisos sempre reconfortantes. Muito obrigada por sempre me ajudar a encontrar um caminho!

Um grande obrigada ao estimado professor Dr. Nagib Mohammed Abdalla Nassar, por ter me guiado nos primeiros passos acadêmicos e pela amizade.

Agradeço também a toda minha família e amigos que torceram por mim e compreenderam os momentos em que não pudemos estar juntos.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	14
1.2	A INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE 15	
1.3	DOENÇAS RARAS	17
1.4	INOVAÇÃO EM SAÚDE E DROGAS ÓRFÃS.....	19
1.5	JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE.....	20
1.6	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	23
1.6.1	A METODOLOGIA DE MHT.....	25
1.6.2	MHT E A INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO SUS	30
2.	OBJETIVOS.....	32
2.1	OBJETIVO GERAL.....	32
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
3	MÉTODOS.....	34
3.1	ETAPA I – ESTIMATIVA DAS DOENÇAS RELACIONADAS AOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS QUE MAIS ONERARAM O MS DEVIDO À JUDICIALIZAÇÃO	35
3.2	ETAPA II – IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA CINCO DOENÇAS RARAS E FILTRAGEM PARA UMA DELAS.....	36
3.2.1	PARTE A – IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA CINCO DOENÇAS RARAS.....	37
3.2.1.1	IDENTIFICAÇÃO	37
3.2.1.1.1	CLINICAL TRIALS	37
3.2.1.1.2	INTEGRITY	40
3.2.1.1.3	CORTELLIS.....	42
3.2.1.1.4	COMBINAÇÃO DAS INFORMAÇÕES DAS BASES DE IDENTIFICAÇÃO	44
3.2.2	PARTE B – FILTRAGEM DE MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICA.....	46
3.3	ETAPA III – AVALIAÇÃO APROFUNDADA DOS MEDICAMENTOS POTENCIAIS DE UMA DAS DOENÇAS.....	49
4	ETAPA I – ESTIMATIVA DAS DOENÇAS RELACIONADAS AOS MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS QUE MAIS ONERARAM O MS DEVIDO À JUDICIALIZAÇÃO.....	51
4.1	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
5	ETAPA II – IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA CINCO DOENÇAS RARAS E FILTRAGEM PARA SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICA ATÍPICA.....	57
5.1.1	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
5.1.1.1	PARTE A – IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA CINCO DOENÇAS RARAS.....	57
5.1.1.1.1	HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA	57
5.1.1.1.2	SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA ATÍPICA	60
5.1.1.1.3	MUCOPOLISSACARIDOSE 6	61
5.1.1.1.4	DOENÇA DE FABRY.....	62

5.1.1.1.5	DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE	63
5.1.1.1.6	PAINEL DOS FÁRMACOS IDENTIFICADOS	66
5.1.1.2	PARTE B – FILTRAGEM DE MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICA ATÍPICA.....	72
6	ETAPA III – AVALIAÇÃO APROFUNDADA DOS MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICA ATÍPICA	78
6.1	RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
6.1.1	AVALIAÇÃO APROFUNDADA	78
6.1.1.1	A DOENÇA, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLOGIA E DIAGNÓSTICO	78
6.1.1.2	TRATAMENTO E NECESSIDADES CLÍNICAS NÃO ATENDIDAS	80
6.1.1.3	MEDICAMENTOS NO HORIZONTE TECNOLÓGICO	81
6.1.1.3.1	RAVULIZUMABE (ALXN1210).....	82
6.1.1.3.1.1	CARACTERÍSTICAS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E FASE DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO	82
6.1.1.3.2	ESTUDOS CLÍNICOS DE EFICÁCIA.....	82
6.1.1.3.2.1	PERSPECTIVAS DO IMPACTO.....	84
6.1.1.3.3	NOMACOPAN (COVERSIN; RVA576).....	85
6.1.1.3.3.1	CARACTERÍSTICAS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E FASE DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO	85
6.1.1.3.3.2	ESTUDOS CLÍNICOS DE EFICÁCIA.....	86
6.1.1.3.3.3	PERSPECTIVAS DE IMPACTO	86
6.1.1.3.4	NARSOPLIMABE (OMS721).....	87
6.1.1.3.4.1	CARACTERÍSTICAS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E FASE DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO	87
6.1.1.3.4.2	ESTUDOS CLÍNICOS DE EFICÁCIA.....	87
6.1.1.3.4.3	PERSPECTIVAS DE IMPACTO	90
6.1.1.3.5	CEMDISIRAN (ALN-CC5).....	90
6.1.1.3.5.1	CARACTERÍSTICAS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E FASE DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO	90
6.1.1.3.5.2	ESTUDOS CLÍNICOS DE EFICÁCIA.....	91
6.1.1.3.5.3	PERSPECTIVAS DE IMPACTO	92
6.1.1.3.6	AVACOPAN (CCX-168).....	93
6.1.1.3.6.1	CARACTERÍSTICAS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO E FASE DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO	93
6.1.1.3.6.2	ESTUDOS CLÍNICOS DE EFICÁCIA.....	94
6.1.1.3.6.3	PERSPECTIVAS DE IMPACTO	95
6.2	PANORAMA DOS MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO CLÍNICO PARA SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICA ATÍPICA.....	99
7	DISCUSSÃO GERAL.....	103
8	CONCLUSÕES	106
9	REFERÊNCIAS	109
	ANEXO 1 - CARTA DE ACEITE DO ARTIGO “ <i>MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO NO BRASIL: PRODUTOS E REPERCUSSÕES</i> ”, SUBMETIDO À REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA.	120
	ANEXO 2 - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA.	121

ANEXO 3 - CARTA DE SOLICITAÇÃO DE PERMISSÃO PARA ACESSAR INFORMAÇÕES DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO ELABORADOS PELO DGITIS*	122
--	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Termos de busca na base ClinicalTrials.gov, sugeridos pelo mecanismo de busca da base.	39
Tabela 2 - Estratégias de busca utilizadas na base Integrity.....	41
Tabela 3 – Estratégias de busca utilizadas na base Cortellis para identificação de medicamentos novos e emergentes.....	42
Tabela 4 - Doenças raras com os maiores gastos relacionados a compras por ordens judiciais no período de 2015 a 2018.....	52
Tabela 5 - Medicamentos potenciais para Hemoglobinúria Paroxística Noturna identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.....	59
Tabela 6 - Medicamentos potenciais para Síndrome Hemolítico Urêmica atípica identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.....	61
Tabela 7 - Medicamentos potenciais para Mucopolissacaridose 6 identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.	62
Tabela 8 - Medicamentos potenciais para Doença de Fabry identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.	63
Tabela 9 - Medicamentos potenciais para Distrofia Muscular de Duchenne identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.	64
Tabela 10 - Potenciais medicamentos para HPN, SHUa, MPS6 e DMD baseados em terapia gênica apontados pelo estudo.....	69
Tabela 11 - Casos de reposição farmacológica dentre os potenciais medicamentos identificados.....	70
Tabela 12 - Categorização dos medicamentos potenciais para SHUa quanto ao grau geral de inovação, de acordo com a aplicação do instrumento adaptado de Ward et al. (2014).	75
Tabela 13 - Principais características e resultados dos estudos de eficácia dos potenciais medicamentos para SHUa.	96
Tabela 14 - Medicamentos potenciais para SHUa e características gerais.....	99

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema geral do racional do trabalho.....	34
Figura 2 - Etapas para definir as doenças raras que mais oneraram o MS devido à judicialização.....	36
Figura 3 - Captura de tela da base de dados ClinicalTrials.gov, demonstrando o uso dos filtros tipo de estudo e situação de recrutamento.	38
Figura 4 - Captura de tela da base Integrity, demonstrando aplicação dos critérios de busca na busca avançada de medicamentos para HPN.....	40
Figura 5 - Demonstração da seleção da condição clínica a ser pesquisada no Cortellis, no caso da HPN.	43
Figura 6 - Campos da pesquisa avançada preenchidos com os critérios de busca.	43
Figura 7 - Exemplos de diferentes denominações referentes ao medicamento levamisol, em desenvolvimento para HPN.	44
Figura 8 - Instrumento utilizado para classificar o grau da inovação dos fármacos identificados para SHUa.....	46
Figura 9 - Diagrama do processo de filtragem de potenciais medicamentos para SHUa.	47
Figura 10 - Gastos do Ministério da Saúde com compras de medicamentos para doenças raras por ordem judicial, considerando os 30 medicamentos que mais impactaram o orçamento em cada ano (2015 a 2018).....	51
Figura 11 - Proporção das despesas do MS com medicamentos judicializados para doenças raras com relação a outras indicações, considerando os 30 que mais impactaram o orçamento do órgão em cada ano no período de 2015 a 2018.	53
Figura 12 - Fluxograma dos resultados dos processos de busca e identificação de medicamentos novos e emergentes no ClinicalTrials.gov. Exemplo para HPN.	58
Figura 13 - Proporção de fármacos identificados por fase de desenvolvimento.	66
Figura 14 - Vias de ativação do sistema complemento.	80
Figura 15 - Alvos terapêuticos dos medicamentos potenciais para SHUa.....	100
Figura 16 - Horizonte dos medicamentos potenciais para SHUa na perspectiva do ciclo de vida das tecnologias em saúde.	101

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1 - Carta de aceite do artigo “ <i>Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: produtos e repercussões</i> ”, submetido à Revista de Saúde Pública.....	120
Anexo 2 - Normas para publicação na Revista de Saúde Pública.	121
Anexo 3 - Carta de solicitação de permissão para acessar informações de Monitoramento do Horizonte Tecnológico elaborados pelo DGITIS*	122

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar

ATS – Avaliação de Tecnologia em Saúde

CFM – Conselho Federal de Medicina

Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

CNS – Conselho Nacional de Saúde

Conass – Conselho Nacional de Secretários de Saúde

Conasems – Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde

CP – Consulta Pública

CMED – Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos

C5aR – Receptor C5a

DGITIS – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

DF – Doença de Fabry

DMD – Distrofia Muscular de Duchenne

EAAS – *Early Awareness and Alert Systems*

EMA – *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

EUROSCAN – *International Information Network on New and Emerging Health Technologies*

FDA – *Food and Drugs Agency*

HPN – Hemoglobinúria Paroxística Noturna

INAHTA – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*

LDH – Lactato desidrogenase

MHT – Monitoramento do Horizonte Tecnológico

MPS6 – Mucopolissacaridose 6

MAT – Microangiopatia trombótica

MAC – Complexo de ataque à membrana

MASP-2 – Serina protease associada à lectina ligante de manana

MS – Ministério da Saúde

NHSC – *National Horizon Scanning Centre*

ODA – *Orphan Drug Act*

PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PDPs – Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo

UE – União Europeia

Rebrats – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Rename – Relação Nacional Medicamentos Essenciais

RNA_m – Ácido ribonucleico mensageiro

SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

SHUa – Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica

STEC-SHU – Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica por *Escherichia coli* produtora de Shiga-toxina

SMD – *Small-molecule drug*

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO PARA DOENÇAS RARAS: UMA ABORDAGEM PARA COLETA E SÍNTESE DE INFORMAÇÕES

RESUMO

Introdução: No Brasil, a pressão por novas tecnologias se reflete de forma pronunciada na solicitação de medicamentos por meio da judicialização, que envolve riscos sanitários, desorganiza o ciclo de assistência farmacêutica e as contas públicas, mas tem sido um meio para obtenção de tratamento farmacológico. Assim, é urgente o delineamento de novas políticas públicas que possibilitem o acesso seguro e racional a medicamentos para doenças raras. O Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) pode ter papel-chave nesse contexto, ao entregar às partes interessadas informações baseadas em evidências científicas sobre tecnologias novas e emergentes em tempo oportuno. **Objetivos:** Aplicar o MHT para as doenças raras que mais oneraram o orçamento do Ministério da Saúde (MS) pela via judicial, de modo a demonstrar a aplicabilidade do método como possível norteador de políticas públicas para essa categoria de doenças. **Métodos:** O estudo consistiu em três etapas: (1) definição das cinco doenças raras cujos medicamentos judicializados mais oneraram o MS no período de 2015 a 2018; (2) aplicação da metodologia de MHT para identificar fármacos em desenvolvimento clínico para as cinco doenças e filtrar os fármacos identificados para uma delas; (3) elaboração de avaliação de MHT do tipo aprofundada para uma das doenças. **Resultados:** O valor relacionado às doenças Hemoglobinúria Paroxística Noturna, Síndrome Hemolítico Urêmica atípica (SHUa), Mucopolossacaridose 6, Doença de Fabry e Distrofia Muscular de Duchenne, correspondeu a 70% do total de R\$ 4.457.714.536,44. Demonstrou-se um ativo cenário de desenvolvimento clínico de fármacos para essas doenças e a perspectiva da entrada no Brasil de medicamentos registrados em outros países. A avaliação aprofundada de MHT para SHUa revelou candidatos a medicamentos com potencial de atender necessidades clínicas não alcançadas pelo eculizumabe, novas vias de administração e com a possibilidade de chegarem ao mercado com elevados preços. **Conclusões:** A abordagem proposta poderia possibilitar a preparação do sistema de saúde brasileiro para a entrada de novas tecnologias. Foi possível elencar precocemente novos fármacos e alvos terapêuticos, o que poderia ser útil para a pesquisa e desenvolvimento nacionais de medicamentos para doenças raras. Além disso, a tendência de alto custo dos potenciais

novos medicamentos aponta a perpetuação da dificuldade de se manter a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde.

Palavras-chaves: Avaliação da Tecnologia Biomédica; Monitoramento do Horizonte Tecnológico; Doenças raras; Judicialização da saúde; Políticas Públicas de Saúde; Tecnologia e Inovação.

HORIZON SCANNING FOR RARE DISEASES: AN APPROACH FOR COLLECTING AND SYNTHESIZING INFORMATION

ABSTRACT

Introduction: In Brazil, the pressure for new technologies is strongly reflected in the request for medicines through judicialization, which involves health risks, disrupts the pharmaceutical service cycle and public accounts, but has been a means to obtain pharmacological treatment. Thus, the design of new public policies that enable safe and rational access to medicines for rare diseases is urgent. Horizon Scanning (HS) can play a key role in this context by providing stakeholders with information based on scientific evidence on new and emerging technologies in a timely manner. **Objectives:** To apply HS for the rare diseases that most burdened the budget of the Ministry of Health (MoH) through judicialization, in order to demonstrate the applicability of this method as a possible guide for public policies making for this category of diseases. **Methods:** The study consisted of three stages: (1) definition of the five rare diseases whose judicialized drugs most burdened the MS in the period from 2015 to 2018; (2) application HS to identify drugs in clinical development phase for the five diseases and filtration of the drugs identified for one of the diseases; (3) elaboration of in-depth HS assessment for one of the diseases. **Results:** The spend related to the diseases Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS), Mucopolysaccharidosis 6, Fabry Disease and Duchenne Muscular Dystrophy, corresponded to 70% of the total of R\$ 4,457,714,536.44. There was shown an active scenario of drug clinical development for these diseases and the prospect of entry in Brazil of medicines registered in other countries. The in-depth HS assessment for aHUS revealed drug candidates with potential to reach clinical needs not met by eculizumab, new routes of administration and with the possibility of enter into market with high prices. **Conclusions:** The proposed approach could enable the preparation of the Brazilian health system for the entry of new technologies. It was possible to list new drugs and therapeutic targets early, which could be useful for national research and development of medicines for rare diseases. Besides that, the high cost trend of new medicines indicates the

perpetuation of the difficulty of maintaining the sustainability of the Unified Health System.

Key words: Technology Assessment, Biomedical; Horizon Scanning; Rare diseases; Health's Judicialization; Public Health Policy; Technology and Innovation.

1. Introdução

Esse trabalho refere-se à aplicação do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) para doenças raras. Nesta primeira seção, apresenta-se o referencial teórico a respeito do tema. Em seguida, expõem-se os objetivos e métodos do estudo, que foi conduzido em três etapas. Na sequência, encontram-se os resultados e discussão de cada etapa. Posteriormente, são apresentadas a discussão e conclusão gerais do trabalho.

Nos Anexos constam o artigo aceito para publicação, intitulado “*Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: produtos e repercussões*”, a carta de aceite e as normas para publicação na Revista de Saúde Pública, na qual foi submetido o manuscrito. Além disso, é apresentada a carta de autorização para acesso a documentos internos relacionados ao MHT produzidos pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação (DGITIS).

A escolha do tema deve-se ao fato de a autora trabalhar com Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Ministério da Saúde (MS) e ter auxiliado na elaboração de material de apoio para respostas a demandas judiciais por medicamentos no departamento em que atua, o DGITIS/MS.

1.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde

Nas últimas décadas, as inovações tecnológicas em saúde têm ocorrido muito rapidamente, configurando-se um descompasso entre os recursos disponíveis (financeiros, humanos e materiais) e a capacidade dos sistemas de saúde em responder às demandas por novas tecnologias (1). Assim, uma questão que tem se imposto é o dilema: a nova tecnologia é de fato superior quando comparada àquela disponível aos usuários ou são igualmente eficazes? (2) Dessa forma, tornou-se imprescindível o desenvolvimento de ferramentas para auxiliar os gestores e formuladores de políticas de saúde nos processos de tomada de decisão para adoção e abandono do uso de tecnologias (1,3).

Uma dessas ferramentas de apoio à tomada de decisão, surgida na década de 1970 (3,4), é a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que pode ser conceituada como o campo multidisciplinar de análise de políticas, a qual estuda as implicações clínicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso das tecnologias em saúde (4). É necessário enfatizar que as tecnologias em saúde são entendidas em seu sentido amplo, abarcando medicamentos, dispositivos médicos, procedimentos, sistemas

organizacionais e de suporte, dentre outros, por meio dos quais o cuidado à saúde é realizado (3–5). Dentre as tecnologias em saúde, estarão no foco deste trabalho os medicamentos.

1.2 A incorporação de tecnologias em saúde no Sistema Único de Saúde

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), criada pela Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, utiliza-se da ATS para fazer o assessoramento do Ministério da Saúde (MS) nos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de novos medicamentos, produtos e procedimentos, a constituição ou a alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCTD), assim como nas atualizações da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (5,6).

A Comissão tem por diretrizes a universalidade e a integralidade das ações de saúde no âmbito do SUS com base no melhor conhecimento técnico-científico disponível; a proteção do cidadão nas ações de assistência, prevenção e promoção à saúde por meio de processo seguro de incorporação de tecnologias pelo SUS; a incorporação de tecnologias por critérios racionais e parâmetros de eficácia, eficiência e efetividade e a incorporação de tecnologias que sejam relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde, baseadas na relação custo-efetividade (6).

O Plenário e a Secretária-executiva são as duas instâncias que a compõem. O Plenário tem representação das secretarias do MS e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) e Conselho Federal de Medicina (CFM) (6).

Por sua vez, a Secretaria-Executiva é desempenhada pelo DGITIS, que faz parte da estrutura regimental do MS (7). É o corpo técnico do DGITIS quem faz a gestão dos processos submetidos à Conitec, coordena suas atividades, e dentre outras atribuições, elabora os relatórios técnicos sobre as tecnologias demandadas (8).

É importante grifar que a Lei 12.401/11, cuja regulamentação foi dada pelo Decreto 7.646/11 (6), altera a Lei nº 8.080/90 (9) para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no SUS (5).

Este conjunto de dispositivos legais estabelece que as demandas para incorporação de tecnologias no SUS devem ser efetuadas por meio de instauração de processo administrativo, cujo prazo para conclusão é de 180 dias, prorrogáveis por mais 90 dias (5,6).

Ademais, é legalmente estipulado que o demandante da incorporação de tecnologia deve apresentar, dentre outros requisitos, o número e validade do registro da tecnologia em saúde em questão na Anvisa; a evidência científica que demonstre que a tecnologia é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para a indicação proposta; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia com aquelas disponibilizadas no SUS, além do preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos (6).

Em linhas gerais, pode-se dizer que a incorporação de tecnologias no SUS segue o fluxo descrito a seguir. Em primeiro lugar, o solicitante da incorporação protocola a demanda na Secretaria-Executiva da Conitec. O dossiê apresentado é analisado pela pelo DGITIS, que sistematiza as informações para subsidiar as atividades dos membros do Plenário e elabora relatório com análise crítica dos estudos apresentados pelo demandante. O relatório é encaminhado aos membros do Plenário, que em reunião colegiada analisa e discute as evidências apresentadas. Diante disso, é emitido parecer inicial favorável ou desfavorável com relação à incorporação da tecnologia pelo colegiado (6,8,10).

O denominado “Relatório de recomendação”, que contempla as recomendações do Plenário, é submetido à Consulta Pública (CP) por 20 dias, salvo em casos de urgência da matéria, ocasiões em que a CP tem prazo de 10 dias. As contribuições recebidas na CP são consolidadas, organizadas e adicionadas ao Relatório de recomendação final. Em nova reunião, o Plenário da Conitec aprecia novamente a matéria diante das contribuições da CP ou informações complementares, e finalmente mantém a recomendação inicial ou a retifica (6,8,10).

O relatório final é encaminhado ao Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), que avalia a necessidade de haver audiência pública. Se determinado pelo Secretário é realizada a audiência pública. Com base no relatório final com o parecer da Conitec, o Secretário da SCTIE decide incorporar ou não a tecnologia (6,8,10). Note-se que o parecer do Plenário da Conitec possui caráter recomendativo, cabendo ao Secretário da SCTIE a decisão final quanto à incorporação da tecnologia.

1.3 Doenças raras

As doenças raras se caracterizam pela baixa frequência de acometimento na população, quando comparadas com condições mais prevalentes (11).

Estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras, sendo que a cada semana são documentadas cerca de cinco novas doenças na literatura científica (12). A maioria dessas doenças tem origem genética, entretanto, há doenças raras que são adquiridas ou resultam de manifestações atípicas de doenças comuns (13).

As definições e terminologias utilizadas para doenças raras variam internacionalmente, assim como os limiares de prevalência para se classificar uma doença como sendo rara (11,14,15).

Em revisão sistemática conduzida por Richter e colaboradores (11), identificaram-se limiares de prevalência mais estreitos (5 casos/100.000, na Coréia do Sul) e mais amplos (76 casos/100.000, na China), mas o limiar médio dentre as 1109 agências e organizações internacionais estudadas, é de 40 casos /100.000 (11).

Com relação à evidência disponível sobre os custos das doenças raras, Angelis e colaboradores (2015) asseveram que tal tipo de dado é escasso. Porém, é possível afirmar que estão associadas a uma significativa carga econômica. No caso estudado, os custos indiretos associados a perda de produtividade pelas doenças raras estudadas aproximaram-se ou excederam o nível dos custos diretos relacionados (16).

Além da baixa prevalência, outra característica marcante das doenças raras é que geralmente representam necessidades de saúde não atendidas, dada a limitada disponibilidade de tratamentos farmacológicos efetivos e o relativamente reduzido número de estudos para desenvolvê-los (16).

O trabalho de Dharssi (2017) et al. registra que na Bulgária, Turquia, Argentina, México e Brasil há pouca ou nenhuma iniciativa nacional para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos para doenças raras (17).

No Brasil, a Portaria GM/MS nº 199 de 2014 – alterada pela Portaria nº 981 de 2014 – instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS (18,19).

O limiar para categorização do agravo como doença rara adotado no Brasil é de até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos (18,20). As denominadas doenças ultra-raras seriam aquelas que acometem 1 a cada 50.000 pessoas (21), mas esse parâmetro não é mencionado nas referidas Portarias.

Essa Política tem o objetivo de ofertar atenção integral aos pacientes com anomalias congênitas, problemas metabólicos, deficiência intelectual e doenças raras não genéticas (18). A Política prevê, além de outras ações, a incorporação de tecnologias e elaboração de PCDTs. Está organizada em eixos estruturantes, resultando na classificação das Doenças Raras de acordo com suas características comuns:

- **Eixo I – composto por doenças raras de origem genética.**
 - Anomalias congênitas ou de manifestação tardia – Alguns exemplos de doenças e grupos de doenças do subgrupo: Polineuropatia amiloidótica familiar; anomalias da determinação e diferenciação do sexo; imunodeficiências primárias; anomalias cromossômicas e complexos malformativos; genodermatoses; leucodistrofias; ataxias hereditárias; Síndrome Nefrótica Corticorresistente; Distrofias musculares e miopatias; Atrofia Muscular Espinhal e; Doença de Huntington.
 - Deficiência intelectual – Alguns exemplos de doenças e grupos de doenças do subgrupo: deficiência intelectual associada a Síndromes e complexos malformativos; deficiência intelectual associada à alteração cromossômica; Síndrome Rett; Síndrome do X-Frágil e; deficiência intelectual ligada ao cromossomo X.
 - Erros inatos do metabolismo – Alguns exemplos de doenças e grupos de doenças do subgrupo: aminoacidopatias; erros inatos do metabolismo com manifestação aguda; adrenoleucodistrofia ligada ao Cromossomo X e doenças peroxissomais; distúrbios do metabolismo dos metais e porfirias; mucopolissacaridose; cistinose; esfingolipidoses e; mitocondriopatia.
- **Eixo II – composto por doenças raras de origem não genética.**
 - Inflamatórias – Alguns exemplos de doenças e grupos de doenças do subgrupo: Doença de Still do Adulto; Doença de Behçet;

Doença associada à IgG4; Amiloidose; Síndrome de ativação macrofágica; Osteomielite multifocal recorrente; Sarcoidose.

- Infeciosas – Alguns exemplos de doenças e grupos de doenças do subgrupo: infecção por micobacteria atípica e BCGite; Rickettsioses; vasculite associada à hepatite C; Micoses sistêmicas; Síndrome Hemolítica Urêmica; Síndrome pós-poliomielite e; melioidose.
- Autoimunes – Alguns exemplos de doenças e grupos de doenças do subgrupo: vasculites sistêmicas primárias; Síndrome anti-fosfolípide e; Síndrome de Sjögren-primaria.

Dando seguimento a sua consecução, e diante da quantidade e variedade de doenças raras existentes, vislumbrou-se a necessidade de se priorizar grupos dessas doenças para elaborar PCDT. Para a priorização, o MS realizou um painel de especialistas e aplicou metodologia de análise multicritérios (critérios inerentes à doença, relacionados ao tratamento clínico e político-estratégicos), resultando numa lista final de 43 doenças ou grupos de doenças a terem PCDT elaborados (22).

1.4 Inovação em saúde e drogas órfãs

Internacionalmente, “*orphan drug*” ou “*orphan medicine*” são denominações utilizadas para os medicamentos que tratam pacientes com condições de saúde raras que ameaçam a vida ou são cronicamente debilitantes e que não possuem tratamento satisfatório (15).

No sistema regulatório sanitário brasileiro, até recentemente não havia norma específica para análise de registro de medicamentos com indicação para doenças raras (23).

Contudo, em 27 de fevereiro de 2018 entrou vigor a RDC 205/2017, que estabelece os critérios para a realização de rito acelerado para aprovação de registro de medicamentos para doenças raras. Assim, na solicitação de registro, podem ser aceitos relatórios de segurança e eficácia com a apresentação de estudos fase 2 concluídos e estudos fase 3 em andamento, ou sem a apresentação de estudos clínicos fase 3, quando a realização destes não for viável (24).

Em trabalho realizado por Botelho e colaboradores (2018), dos 159 medicamentos novos registrados na Anvisa no período de 2003 a 2013, somente 59 foram classificados como inovação terapêutica importante e 23 foram categorizados como medicamentos órfãos. O estudo aventou desequilíbrio entre as necessidades de saúde pública e os lançamentos de medicamentos novos no mercado brasileiro (25).

Os EUA concedem incentivos fiscais e regulatórios para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, desde o *Orphan Drug Act* (ODA), que entrou em vigor em 1983. A designação de droga órfã pelo FDA implica em vantagens como a possibilidade exclusividade de mercado por sete anos a partir do registro do medicamento, créditos fiscais para condução dos ensaios clínicos relacionados ao programa de desenvolvimento da droga órfã e dispensa da taxa de submissão de solicitação de registro nesta agência reguladora (26,27).

De forma semelhante, na Europa, o *status* de droga órfã implica em incentivos, tais como a garantia de 10 anos de exclusividade de mercado, reduções de taxas na EMA, além de concessões específicas relacionadas aos estudos clínicos para doenças raras (17,28). Neste sentido, cabe exemplificar que um terço dos medicamentos aprovados para doenças raras pela EMA no período de 2000 a 2010 foram testados em ensaios clínicos que alocaram menos de 100 pacientes (28).

1.5 Judicialização da saúde

A oferta de novas tecnologias é apontada como o maior fator de pressão nos sistemas de saúde (29). No Brasil, essa pressão se materializa de forma contundente no fenômeno que se convencionou denominar “judicialização da saúde”, no qual pacientes recorrem ao Poder Judiciário a fim de obter meios para que seu direito à saúde seja garantido (30). A judicialização da saúde é um fenômeno complexo, que envolve aspectos sociais, legais e técnico-científicos (31).

Dentre as diversas razões pelas quais se judicializa em saúde apontam-se a presença no mercado de medicamentos que não foram incorporados pelas políticas de saúde; a impossibilidade de acessar os medicamentos que foram incorporados às políticas e a demanda por medicamentos ainda em fase experimental de pesquisa clínica, em que a indústria farmacêutica exerce forte influência (32,33).

Outra importante motivação para que as pessoas recorram aos tribunais para conseguir medicamentos, diz respeito à concepção de que o Estado tem a obrigação e o

dever de provê-los (34).

De fato, a saúde como direito de todos e dever do Estado está contemplada na Constituição Federal de 1988, em seu artigo 196: “*A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução dos riscos de doença e de outros agravos e ao acesso universal igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação*” (35).

A positivação da saúde como direito fundamental – que teve forte influência do movimento da Reforma Sanitária Brasileira – foi um marco na saúde no Brasil (36). A Constituição Federal de 1988 criou o SUS, trazendo as linhas gerais dos seus princípios balizadores: a universalidade, a equidade, a integralidade, a descentralização e a participação social.

Ressalta-se a compreensão de que é legítimo o direito de solicitar na justiça medicamentos que constam nas listas oficiais para a assistência farmacêutica individual é consenso (37).

Porém, a via judicial tem feito do magistrado um formulador de políticas de saúde, por assim dizer, de forma individualizada, uma vez que as decisões não se estendem diretamente a outros pacientes com aquela doença específica e que poderiam se beneficiar daquela decisão judicial. Neste ponto, a decisão poderia comprometer o princípio da integralidade do SUS (38,39).

Tem-se demonstrado a predominância da natureza individual das ações judiciais por tratamentos de saúde, evidenciando a natureza também individual das decisões judiciais e a interpretação do artigo 196 da Constituição em sua dimensão individual, em detrimento da sua dimensão coletiva (38,40).

Ao longo do tempo, aponta-se que o impacto da judicialização da saúde na sociedade mudou. Se nos anos 90, a apelação à justiça para garantir tratamento contra o HIV/aids, por exemplo, teve impacto positivo em aspectos sociais e normativos, assim como no exercício pleno do direito à saúde, mais tarde, ainda na primeira década dos anos 2000, sobressaltaram-se os impactos negativos da judicialização (31,37).

Neste cenário, há uma incoerência que merece destaque. A mera especificação do diagnóstico sem exames complementares inviabiliza o fornecimento de medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no SUS, já que é exigido o cumprimento de uma série de requisitos, dentre eles a discriminação de tratamentos prévios realizados e exames comprobatórios do diagnóstico (41).

Porém, muitas vezes, a prescrição médica é elemento suficiente para o

atendimento de demandas judiciais por medicamentos (41,42). Em trabalho realizado por Sant’ana e colaboradores (2011), em apenas duas das 27 ações judiciais analisadas, havia exames anexados. Entretanto, todas essas petições por medicamentos foram deferidas (41).

Assim, o atendimento de demandas judiciais por medicamentos sem provas clínicas e diagnósticas pode comprometer os serviços farmacêuticos tanto do ponto de vista sanitário quanto nas etapas do ciclo da Assistência Farmacêutica, e ainda favorecer o uso irracional de medicamentos (37,41,43).

Nesta perspectiva, é notável o achado de Figueiredo e colaboradores (2013), que examinaram, dentre outros aspectos, as evidências científicas dos medicamentos peticionados em ações judiciais no Rio de Janeiro. O referido estudo revelou a baixa adesão pelos prescritores e pelo Poder Judiciário à melhor evidência científica (43).

Os autores concluem que a busca por evidências científicas, assim como a aplicação da ATS, são importantes no processo de tomada de decisão para o fornecimento de medicamentos que constam em listas oficiais assim como para aqueles que não possuem alternativas terapêuticas disponíveis (43).

Da mesma forma, trabalho de Dias e da Silva (2016) averiguou que em apenas um terço das decisões judiciais por eles analisadas, constavam discussões a respeito das evidências de eficácia dos procedimentos de saúde solicitados (44).

Por conseguinte, o atendimento acrítico de demandas judiciais pode ocasionar riscos à saúde do beneficiário da ação. O uso de medicamentos novos – para os quais, muitas vezes, o bojo da evidência de eficácia e segurança é ainda de pouca envergadura – ou para indicações terapêuticas diferentes das quais o medicamento foi registrado (uso *off label*), pode trazer pouca ou nenhuma eficácia incremental, mas carrear consigo o risco da ocorrência de eventos adversos imprevisíveis (37).

Trazendo luz à questão das possíveis peças da engrenagem que move a judicialização da saúde, realmente é possível que exista uma “estimulação mútua” – assim como denominaram Stamford e Cavalcanti (2012) – entre nosso sistema legal e outros sistemas sociais relacionados ao acesso a medicamentos, sendo a Constituição Federal e as prescrições médicas os critérios para a tomada de decisão dos magistrados. Os autores identificaram ainda que principalmente em casos de lançamento de novos medicamentos, a propriedade intelectual possivelmente representou fator de pressão político e econômico (45).

Outro ponto relevante diz respeito à concessão por via de judicial de

medicamentos sem registro na Anvisa. A revisão sistemática de Cantanheide e colaboradores (2016) sinaliza que são poucos os casos de demandas judiciais de medicamentos não registrados no Brasil. Em contrapartida, é apontado que os estudos sobre judicialização da saúde têm sublinhado a necessidade de os magistrados e prescritores observarem essa questão, pois o registro sanitário visa proteger a saúde da população (42).

Em maio de 2019, o Plenário do Supremo Tribunal Federal decidiu, em sede do Recurso Extraordinário nº 657718, que o Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamento não autorizado pela Anvisa, conforme destacado (46):

Decisão: O Tribunal, apreciando o tema 500 da repercussão geral, deu parcial provimento ao recurso extraordinário, nos termos do voto do Ministro Roberto Barroso, Redator para o acórdão, vencidos os Ministros Marco Aurélio (Relator) e Dias Toffoli (Presidente). Em seguida, por maioria, fixou-se a seguinte tese: "1. O Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamentos experimentais. 2. A ausência de registro na ANVISA impede, como regra geral, o fornecimento de medicamento por decisão judicial. 3. É possível, excepcionalmente, a concessão judicial de medicamento sem registro sanitário, em caso de mora irrazoável da ANVISA em apreciar o pedido (prazo superior ao previsto na Lei nº 13.411/2016), quando preenchidos três requisitos: (i) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil (salvo no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrarraras); (ii) a existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior; e (iii) a inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil. 4. As ações que demandem fornecimento de medicamentos sem registro na ANVISA deverão necessariamente ser propostas em face da União", vencido o Ministro Marco Aurélio. Ausente, justificadamente, o Ministro Celso de Mello. Plenário, 22.05.2019.

Note-se que a decisão possibilita a concessão judicial de medicamento para doença rara, mesmo na inexistência de solicitação de registro do medicamento pleiteado pendente de decisão por parte da Anvisa.

1.6 Monitoramento do Horizonte Tecnológico

O arcabouço metodológico da ATS conta com uma fase específica que monitora o horizonte de desenvolvimento tecnológico em saúde a fim de identificar, filtrar e priorizar tecnologias novas e emergentes que possuem o potencial de provocar impacto econômico, na prática clínica, na organização dos serviços, assim como em questões sociais e éticas (47).

Essa fase é denominada Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), do inglês "*horizon scanning*" ou "*early awareness and alert*" e tem como objetivo principal

fornecer informações baseadas em evidências científicas em tempo oportuno aos formuladores de políticas, profissionais de saúde e pacientes (47–49).

As tecnologias emergentes são aquelas que estão em fase 2 ou 3 de pesquisa clínica ou quase sendo lançadas no mercado. Por sua vez, as tecnologias novas são aquelas que estão em lançamento ou nos estágios iniciais de difusão de uso no sistema de saúde (50).

No Brasil, a secretaria-executiva da Conitec é responsável pela coordenação das ações de monitoramento de tecnologias novas e emergentes no setor saúde para a antecipação de demandas de incorporação e para a indução da inovação tecnológica, na esfera federal (8).

Entretanto, os primeiros debates a respeito do potencial do MHT na gestão de tecnologias em saúde no País tiveram como palco o Grupo de Trabalho (GT) de Monitoramento do Horizonte Tecnológico da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), no ano de 2008 (51,52).

Um dos produtos decorrentes das atividades do referido GT foi a proposta de MHT para o Brasil – “Monitoramento do Horizonte Tecnológico em Saúde no âmbito da Rebrats: proposta preliminar” – publicada em 2011, e contempla as diretrizes gerais de MHT que têm sido aplicadas para o estabelecimento do Sistema de MHT brasileiro (51).

Atividades com foco em tecnologias novas e emergentes já faziam parte do processo regular de aprovação de tecnologias em saúde na Suíça e na Noruega na década de 90 do século passado. Também na vanguarda das discussões a respeito do tema estavam o Reino Unido, a Suécia e a Dinamarca, que desenvolveram projetos piloto ou estudos para constituir sistemas de alerta precoce nesses países (48).

Os debates em torno do assunto frutificaram, e uma das recomendações da oficina “*Scanning the Horizon for Emerging Health Technology*”, que ocorreu em 1997 em Copenhague, foi que fosse criada uma rede de colaboração internacional entre organizações que realizavam atividades de MHT (48).

Assim, em 1999 estabeleceu-se formalmente a *European Information Network on New and Emerging Health Technologies* – EuroScan (53). A EuroScan, que inicialmente contava apenas com membros da Europa, passou a ter membros de outros continentes, tais como a Austrália e o Canadá. Para refletir essa mudança, o nome da rede foi modificado para *The International Information Network on New and Emerging Health Technologies*, ou *EuroScan International Network* (54).

Atualmente, estão entre os propósitos da EuroScan o intercâmbio de informações de tecnologias novas e emergentes além do desenvolvimento contínuo de metodologias de MHT (54).

Pode-se dizer que o principal Sistema de Alerta Precoce no mundo é o *Horizon Scanning Research and Intelligence Centre* (NIHR) do *National Horizon Scanning Centre* (NHSC), Reino Unido. Até abril de 2017 as atividades eram conduzidas pela Universidade de Birmingham, que provia informações sobre tecnologias novas e emergentes com o potencial de impactar o Sistema Nacional de Saúde Inglês – *English National Health* (NHS) (55). Atualmente, a Universidade de Newcastle é a instituição contratada pelo NIHR para a atividade.

As informações produzidas pelo NHSC entram diretamente no processo de tomada de decisão do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) e do *Advisory Group for National Specialized Services* (AGNSS), mas as avaliações de MHT não trazem recomendações para cobertura ou reembolso pelo NHS (55).

Para se ter uma ideia da relevância do NHSC para o processo de incorporação de tecnologias no NHS, de 1998 a dezembro de 2010 foram produzidas cerca de 950 avaliações de tecnologias novas e emergentes, das quais 295 tecnologias foram pautadas ao NICE para possível incorporação no NHS (55). Os dados de quantas dessas tecnologias foram de fato incorporadas não foram localizados.

1.6.1 A Metodologia de MHT

Com relação aos métodos de MHT, a publicação “*A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies*”, em 2009 (50), foi a primeira diretriz metodológica a tratar, num único documento, das diferentes abordagens adotadas pelos membros da EuroScan em seus Sistemas de MHT (53). Tal feito resultou numa diretriz metodológica que cobre os pontos-chaves para estruturar ou aperfeiçoar um Sistema de Alerta Precoce de tecnologias em saúde (47), levando em consideração os recursos disponíveis e o contexto no qual o sistema de MHT se insere.

O manual foi elaborado por um painel de especialistas constituído por representantes de todos os membros da EuroScan à época (49), de modo que em 2014 foi atualizado, culminando em sua segunda edição. Essa segunda versão do manual foi utilizada como referencial teórico para esse trabalho. Desta maneira, cabe-nos apresentar os diferentes passos trazidos pelo material para embasar nosso debate (47).

É etapa elementar para a constituição de um sistema de MHT determinar a quem a informação produzida se destinará, ou seja, quem será seu cliente. Outra questão importante é determinar a finalidade do sistema, pois a informação produzida pode ser utilizada para apontar lacunas em pesquisas científicas ou apoiar o trabalho de agências de ATS, por exemplo. Também nesta etapa são definidos aspectos relacionados aos produtos de MHT, tais como: tipos, formato e volume dos relatórios de MHT. Além disso, define-se o escopo do Sistema, se serão um ou mais categorias de tecnologias em saúde (medicamentos, programas de saúde, intervenções cirúrgicas ou produtos para saúde, por exemplo) (47).

Outro ponto importante a ser definido diz respeito ao horizonte de tempo. O termo “horizonte de tempo” refere-se ao ponto do ciclo de vida das tecnologias que será levado em consideração ao se monitorar o horizonte. A depender do propósito do Sistema de MHT, podem ser mais estratégicas as informações de fases mais próximas ao registro de um medicamento do que aquelas no início da pesquisa clínica com o medicamento (50).

No processo de monitoramento e alerta precoce são reconhecidas seis principais etapas, quais sejam: *identificação de tecnologias novas e emergentes, filtragem das tecnologias identificadas, priorização das tecnologias a serem avaliadas, avaliação da(s) tecnologia(s) selecionada(s); disseminação do resultado das avaliações e atualização das informações* (47).

- **Identificação**

A etapa de identificação – ou escaneamento do horizonte, em livre tradução – consiste em identificar de forma sistemática as tecnologias em saúde novas e emergentes que poderão impactar na saúde, nos serviços e/ou na sociedade (47).

Para a identificação de tecnologias novas e emergentes são realizados três principais tipos de abordagem: (i) proativo – busca ativa em diversas fontes, tais como notícias a respeito de tecnologias, contato direto com a indústria e literatura científica; (ii) reativo – tópicos sugeridos ou requisitados por especialistas, pelo governo, por pacientes ou pelo público e/ou ainda pela indústria; (iii) uma combinação das duas abordagens anteriores (47,50,53,54).

Com relação aos tipos de fontes para a identificação de tecnologias novas e emergentes, estas podem ser categorizadas em primárias, secundárias e terciárias (47).

As fontes primárias são aquelas próximas da tecnologia, como por exemplo, o *pipeline* das indústrias farmacêuticas, bancos de registro de ensaios clínicos (i.e. *ClinicalTrials.gov*; *The EU Clinical Trials Register*) e bases especializadas em patentes (47).

As fontes secundárias são aquelas em que as informações derivam de fontes primárias, mas que passaram por algum tipo de edição ou filtragem. Alguns exemplos desse tipo de fonte são anais de congressos científicos, agências reguladoras sanitárias, periódicos científicos e especialistas (47,56).

Por sua vez, as informações das fontes terciárias são geradas por um Sistema de Alerta Precoce. Esse tipo de informação pode ser obtido nos sítios eletrônicos de instituições que realizam atividades de MHT (47). A base de dados da EuroScan armazena avaliações de MHT realizada por instituições-membros da organização, mas seu acesso é a eles restrito (57).

- ***Filtragem***

As tecnologias identificadas passam então para a etapa de filtragem. É por meio dela que as tecnologias relevantes para o Sistema de Alerta Precoce e para as partes interessadas são selecionadas, tornando a etapa de filtragem extremamente importante. Para orientar o processo, são aplicados critérios pré-definidos, sendo que os principais deles se referem ao **grau de inovação**, ao **horizonte de tempo** e ao **potencial impacto da tecnologia**. Assim, procede-se a aplicação dos critérios um a um para cada uma das tecnologias detectadas na etapa de identificação. Por esse motivo é necessário que se disponha, de antemão, de alguma informação a respeito das tecnologias (47).

Por exemplo, se para o Sistema de Alerta Precoce são de relevância os medicamentos que estão no horizonte de tempo correspondente à fase 3 de pesquisa clínica para uma determinada indicação, serão selecionados os medicamentos que satisfaçam tal requisito. Da mesma forma, examinam-se se a tecnologia é inovadora e seu potencial impacto para o sistema de saúde, para os pacientes e para a organização dos serviços (i.e. benefício clínico, segurança, conveniência de administração posológica, custos, infraestrutura e suporte necessários para o uso da tecnologia). Caso a tecnologia atenda a estes critérios, justifica-se que seja objeto de posterior avaliação, resultando num “produto” (ou *output*) (47).

Os critérios **horizonte de tempo** e **inovação** foram propostos para a filtragem de tecnologias candidatas à avaliação de MHT no Brasil por agentes-chave para a incorporação de tecnologias no SUS (58).

O horizonte de tempo diz respeito à qual fase do ciclo de vida de uma tecnologia ela será candidata ao MHT, tendo sido proposto para o SUS que a tecnologia esteja em fase 2 ou 3 de pesquisa clínica. Quanto ao critério inovação, a tecnologia deverá ser totalmente nova, sem opção terapêutica ou apresentar grande potencial de eficácia, ou reduzidos efeitos adversos se comparada às opções disponíveis (51,58).

Todas as tecnologias resultantes do processo de filtragem podem ser avaliadas, mas diante da capacidade do Sistema e dos recursos disponíveis (i.e. tempo e recursos humanos), pode-se proceder a priorização, a fim de definir quais tecnologias serão avaliadas (47).

- **Priorização**

Diversas metodologias podem ser aplicadas para priorizar tecnologias novas e emergentes. A própria equipe envolvida nas atividades de MHT pode definir quais tecnologias filtradas serão avaliadas sem aplicar critérios pré-definidos, a não ser aqueles relacionados às prioridades da política (47).

Entretanto, orienta-se que sejam estabelecidos critérios pré-definidos para realizar a priorização das tecnologias novas e emergentes candidatas à avaliação (47). Podem ser empregadas ferramentas para contabilizar os escores dos critérios, como por exemplo aqueles baseados em métodos de apoio à decisão multicritério (i.e. Tomada de Decisão Interativa Multicritério – TODIM e agregação difusa) (59) e também métodos estatísticos, como o *Best Worst Scaling* (BWS) (47,60).

Em estudo para mapear as preferências de sujeitos envolvidos no processo de incorporação de tecnologias em saúde no SUS foram elencados oito critérios para a etapa de priorização de tecnologias candidatas ao MHT (58):

- relevância epidemiológica;
- relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS;
- impacto da tecnologia na mortalidade do grupo elegível;
- relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar);
- potencial impacto orçamentário no SUS;

- segurança;
- critério relacionado a custos e mudanças estruturais para o serviço e necessidade de capacitação; e
- aspectos legais, éticos e sociais.

Os oito critérios supramencionados condizem com os temas-macro dos critérios de filtragem e priorização aplicados por outros membros da EuroScan, a saber: tamanho do grupo de pacientes e carga da doença; potenciais benefícios clínicos da tecnologia; inovação e existência de tecnologias alternativas para a indicação terapêutica em questão; custos potenciais e impacto na organização dos serviços; aspectos relacionados à difusão da tecnologia e regulação sanitária; questões éticas, legais e sociais; relevância da tecnologia *per se* e o potencial interesse para formuladores de políticas e para o sistema de saúde (54).

- ***Avaliação***

As avaliações realizadas no âmbito do MHT ocupam-se das fases iniciais do ciclo de vida da tecnologia em saúde, momento em que o bojo de evidências científicas produzido pode ser escasso.

O tipo e a extensão da avaliação de MHT dependem das necessidades das partes interessadas, mas são reconhecidos três tipos gerais de avaliações (47):

- a) rápidas, que costumam levar de 24 a 36 horas para se realizar, resultando numa visão geral da tecnologia nova ou emergente e geralmente consistem numa resposta a uma demanda específica do solicitante da avaliação.
- b) breves, as quais costumam trazer informações um pouco mais detalhadas com relação às avaliações rápidas, contemplando informações sobre como funciona a tecnologia, carga doença, atuais alternativas terapêuticas, segurança e eficácia, custos, aspectos éticos, sociais e legais relacionados. São avaliações em que são necessárias de meia semana a duas semanas para serem produzidas.
- c) aprofundadas, em que o nível de detalhamento é o maior dentre os tipos de avaliação. Pode ter mais de 40 páginas de extensão. Não é uma revisão sistemática da literatura, mas a avaliação é baseada em estratégia de busca estruturada. O tempo para fazer uma avaliação de MHT profunda é de quatro a seis meses.

É recomendado que se elabore um modelo a ser aplicado em cada avaliação. Sugere-se também que as avaliações contemplem informações sobre a tecnologia, os pacientes, as evidências científicas, além das estimativas do impacto da tecnologia tais como predição de sua difusão, custos e consequências éticas, legais e políticas (47,61).

- ***Disseminação***

A disseminação tem objetivo de entregar as informações da avaliação ao seu público-alvo em tempo oportuno, que podem ser gestores de saúde, formuladores de políticas públicas, profissionais de saúde ou pacientes, por exemplo. Os produtos das avaliações podem ter circulação restrita ao solicitante da avaliação, limitada a um grupo específico, ou ampla, a depender da sensibilidade e finalidade das informações abordadas (47).

- ***Atualização das informações***

Considerando o caráter dinâmico de mudança das informações utilizadas para realizar avaliações precoces, estas podem ser atualizadas, em resposta a interesse específico de alguma parte interessada ou quando resultados adicionais de estudos tornam-se disponíveis (47,53).

É preconizada pelo documento da EuroScan a avaliação dos produtos e atividades de MHT. Os produtos diretos do sistema de MHT podem ser avaliados com relação a diversas dimensões, tais como: número e tipo das avaliações, relevância para os utilizadores-chave, qualidade, acessibilidade, alcance aos usuários e cobertura no que diz respeito aos grupos de pacientes ou temas prioritários. Alguns dos aspectos da qualidade das avaliações de MHT passíveis de avaliação são a leiturabilidade e a adequação de estilo ao público-alvo das informações (47).

1.6.2 MHT e a incorporação de tecnologias em saúde no SUS

Dentre as atividades de MHT atualmente em curso no DGITIS, está a elaboração de alertas e informes, nos quais constam sínteses de evidência de eficácia e segurança de

medicamentos novos e emergentes. Os alertas contemplam uma única tecnologia em para uma indicação clínica. Por sua vez, os informes abordam tecnologias novas e emergentes (que podem ser várias) para uma condição de saúde específica (52).

Outra atividade é a elaboração de uma seção de MHT que é inserida nos relatórios de recomendação dos medicamentos analisados pela Comissão. Na seção de MHT é apresentado um panorama de tecnologias novas e emergentes para a mesma indicação terapêutica que aquela em análise para incorporação. Essas informações apoiam as discussões, dando aos participantes do debate informações tais como: se o medicamento candidato à incorporação é o único com aquela via de administração específica, se o medicamento é o único da classe farmacológica ou se há outros medicamentos próximos ao registro no Brasil ou em outros países para aquela condição clínica. Essas informações são estratégicas para a tomada de decisão e têm o potencial de repercutir nas recomendações do Plenário da Conitec.

Há ainda uma categoria de produtos de MHT que são confidenciais (47). Sua elaboração decorre de demandas específicas dos gestores do MS. Os produtos decorrentes são entregues nos formatos padrão da Administração Pública, como por exemplo, Notas Técnicas e Memorandos (52).

A descrição do sistema de MHT vinculado à Conitec e sua influência no processo de incorporação de tecnologias no SUS são apresentados no artigo aceito para publicação “*Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: produtos e repercussões*”, elaborado no âmbito desta tese (carta de aceite no Anexo 1). O artigo demonstra a proximidade das atividades de MHT realizadas no MS com a judicialização, característica que o difere de outros sistemas de alerta precoce no mundo.

Nesse contexto, aplicou-se a metodologia de MHT a fim de detectar tecnologias novas e emergentes para as doenças raras relacionadas aos medicamentos que mais impactaram no orçamento do MS no período de 2015 a 2018.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Realizar o MHT para as doenças raras que impactam o orçamento do Ministério da Saúde pela via judicial.

2.2 Objetivos específicos

- Estimar quais doenças raras estão relacionadas aos medicamentos que mais impactaram o orçamento do MS nos anos de 2015, 2016, 2017 e 2018 devido a compras por ordem judicial.
- Aplicar a metodologia de MHT para detectar os medicamentos novos e emergentes para as cinco doenças raras que mais impactaram no orçamento do MS no período estudado.
- Analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis para os potenciais medicamentos de uma das doenças.
- Demonstrar a aplicabilidade do MHT como abordagem para coleta e síntese de informações sobre medicamentos novos e emergentes para doenças raras.

MÉTODOS
ETAPAS I A III

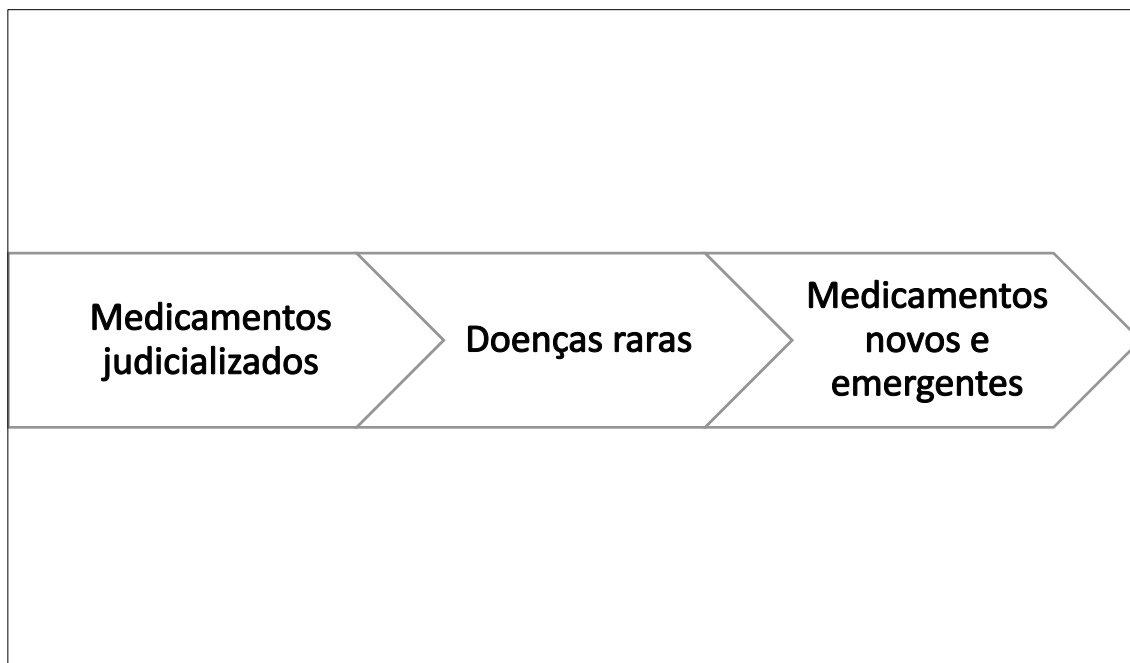
3 Métodos

O estudo foi realizado em três etapas:

- (i) determinação das cinco doenças raras com maior peso no orçamento do MS por compras de medicamentos devido à judicialização;
- (ii) identificação de medicamentos novos e emergentes para as cinco doenças (Parte A) e realização do processo de filtragem para uma delas (Parte B);
- (iii) realização de avaliação aprofundada de MHT para uma das doenças.

Dessa forma, partiu-se das listas de gastos dos medicamentos com maior impacto no orçamento do MS devido à judicialização. Foram pesquisadas em suas bulas indicações para doenças raras, correlacionando-as com os gastos obtidos nas listas. Na segunda etapa, realizou-se a identificação de medicamentos novos e emergentes para as doenças referentes aos cinco maiores gastos e o processo de filtragem para uma delas (Figura 1).

Figura 1 - Esquema geral do racional do trabalho.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Por fim, realizou-se a avaliação aprofundada de MHT para uma das doenças. Dado que a avaliação de MHT seria do tipo “aprofundada” e que são necessários de

quatro a seis meses para realizar esse tipo de avaliação (43), decidiu-se trabalhar com uma doença na etapa III. As três etapas são detalhadas adiante.

O trabalho não envolveu pesquisa com seres humanos, e por isso, não foi submetido a Comitê de Ética em Pesquisa.

Ao longo do texto, o termo “medicamento” foi utilizado, mesmo ao se referir a entidades farmacêuticas ainda em pesquisa, para manter harmonização com outros trabalhos de MHT publicados no Brasil (51,52,58,61).

3.1 Etapa I – Estimativa das doenças relacionadas aos medicamentos para doenças raras que mais oneraram o MS devido à judicialização

Foram solicitadas por meio do e-SIC – Sistema Eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão – as listas dos 30 medicamentos com os quais o Ministério da Saúde mais gastou devido a compras por ordens judiciais nos anos de 2015 a 2018.

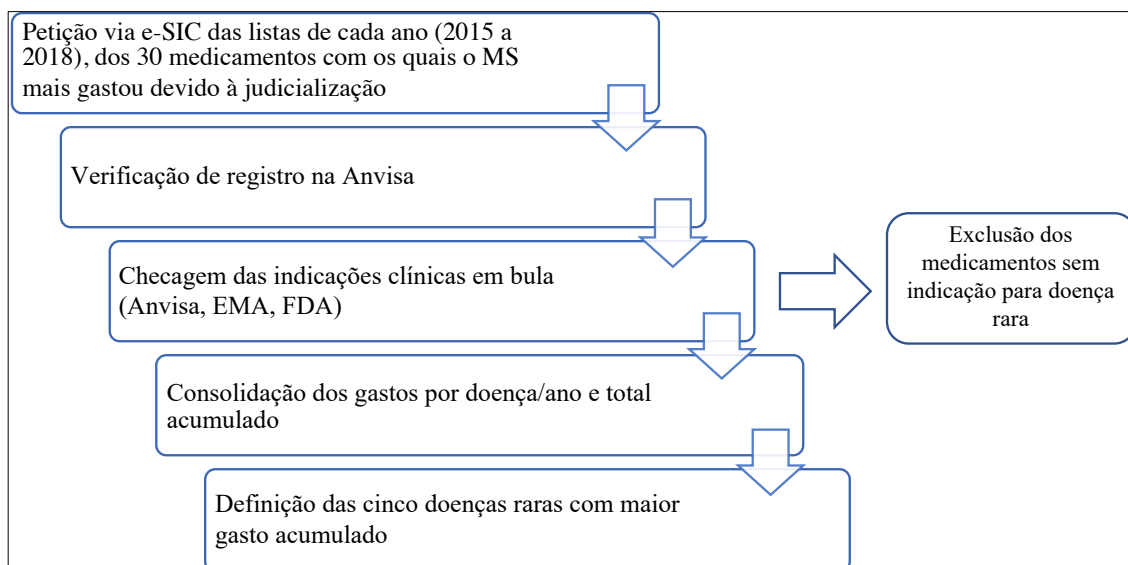
O e-SIC permite, mediante cadastro, realizar petições de informações direcionadas aos órgãos do Poder Executivo Federal, como é o caso do MS (62). Esse sistema tem sido utilizado como ferramenta para obtenção de dados para a realização de trabalhos científicos em diversas áreas do conhecimento, tais como em estudos sobre o acesso e uso de medicamentos no Brasil (63).

A partir das listas, verificou-se se os medicamentos tinham registro na Anvisa. Caso houvesse, avaliou-se se dentre as indicações de bula estava o tratamento de alguma doença rara. Nos casos de inexistência de registro na Anvisa, as indicações terapêuticas foram consultadas nas bulas disponíveis nos portais eletrônicos da *European Medicines Agency* (EMA) (64) e/ou do *U.S. Food & Administration* (FDA) (26).

Os medicamentos sem indicação em bula para doenças raras foram excluídos da análise. As indicações relacionadas a condições oncológicas, mesmo que raras, também foram excluídas.

Os totais de gastos em cada ano foram consolidados, assim como o total acumulado no período. Foram definidas as cinco doenças raras para realizar a identificação de medicamentos em desenvolvimento clínico, considerando como critério de seleção aquelas com o maior gasto acumulado no período compreendido no estudo. O percurso metodológico da etapa I está esquematizado na figura 2.

Figura 2 - Etapas para definir as doenças raras que mais oneraram o MS devido à judicialização.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2 Etapa II – Identificação de medicamentos potenciais para cinco doenças raras e filtragem para uma delas

Antes de iniciar a filtragem e identificação, foram pré-definidas as premissas cliente (*client*), propósito (*purpose*), escopo (*scope*) e horizonte de tempo (*time horizon*), conforme orientado pelo manual da EuroScan (47).

A atividade de MHT desenvolvida neste trabalho se destina primariamente ao sistema de saúde público brasileiro, sendo este definido como o cliente das informações.

O propósito é demonstrar formas do sistema de saúde se preparar para o advento de novas tecnologias em saúde para doenças raras. O escopo foi delimitado como medicamentos.

Estabeleceu-se como horizonte tempo medicamentos a partir de fase 2 de pesquisa clínica ou sem registro na Anvisa para a indicação terapêutica, devido à possibilidade de medicamentos para doenças raras serem registrados no Brasil com resultados a partir dessa fase de desenvolvimento clínico (24), conforme descrito anteriormente.

Definidas as premissas, conduziu-se a etapa II em duas partes, **A** e **B**. A parte A consistiu na identificação de medicamentos potenciais para as cinco doenças elencadas na etapa I (Hemoglobinúria Paroxística Noturna – HPN, Síndrome Hemolítico Urêmica atípica – SHUa, Mucopolissacaridose 6 – MPS6, Doença de Fabry – DF e Distrofia Muscular de Duchenne – DMD). Na etapa B, realizou-se a filtragem dos medicamentos

identificados para SHUa. A seguir, os métodos aplicados nas partes A e B são pormenorizados.

3.2.1 Parte A – Identificação de medicamentos potenciais para cinco doenças raras

3.2.1.1 Identificação

Para realizar a identificação dos potenciais medicamentos foram utilizadas a fonte primária (47) ClinicalTrials.gov e as fontes secundárias (47) Cortellis e Integrity. As buscas foram realizadas em fevereiro e março de 2019.

A base de dados *NLM Drug Information Portal*, organizada pelo governo dos EUA (65), foi consultada para verificar os códigos e denominações alternativas referentes aos medicamentos.

3.2.1.1.1 ClinicalTrials

O ClinicalTrials.gov é uma base de acesso livre, em que estão disponíveis informações sobre pesquisas em seres humanos. É organizada e mantida pela *National Library of Medicine* (NLM) do *National Institutes of Health* (NIH), EUA. As informações são inseridas e atualizadas pelos patrocinadores ou pelos investigadores principais responsáveis pelos estudos clínicos (66).

A busca foi realizada em quatro etapas, primeiramente **geral (a)**, seguindo-se da aplicação dos filtros **tipo de estudo** (*Study type*: “*Interventional*”) **(b)** e **situação de recrutamento** (*Status*: “*Not yet recruiting*”; “*Recruiting*”; “*Enrolling by invitation*”; “*Active, not recruiting*” e “*Completed*”) **(c)** (Figura 3).

O intuito da aplicação do filtro tipo de estudo foi localizar estudos clínicos delineados para testar intervenções de tecnologias em saúde, descartando-se estudos observacionais, de acesso expandido e de registros de pacientes.

Ao se considerar estudos com as situações de recrutamento acima mencionadas, desprezaram-se estudos suspensos, interrompidos ou retirados por seus patrocinadores, cujas motivações para descontinuidade poderiam sinalizar intervenções ineficazes ou questões relacionadas à segurança, por exemplo.

Figura 3 - Captura de tela da base de dados ClinicalTrials.gov, demonstrando o uso dos filtros tipo de estudo e situação de recrutamento.

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	NCT Number
1		Recruiting	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Drug: LNP023	NCT03896152
2		Recruiting	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Registry	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria		NCT01374360
3		Completed Has Results	Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Biological: Eculizumab	NCT01192399
4		Completed	E07-001: Safety and Efficacy Extension Study of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Drug: Eculizumab	NCT01194804
5		Recruiting	A Treatment Study of ACH-0144471 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) With Inadequate Response to Eculizumab	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Drug: ACH-0144471 Drug: Eculizumab	NCT03472885
6		Recruiting	Study of Safety, Efficacy, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 in in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Drug: LNP023	NCT03439839
7		Completed	Coversin in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH)	Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH)	Drug: Coversin	NCT02591862
8		Active, not recruiting	Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of LFG316 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Biological: LFG316	NCT02534909
9		Recruiting	A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Biological: ALXN1210	NCT03406507
10		Recruiting	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN3918 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Drug: REGN3918	NCT03946748
11		Recruiting	Treating Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Patients With rVA576	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Drug: rVA576 Other: Standard of care (SOC)	NCT03588026
12		Active, not recruiting	Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO7112689 in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal	Drug: RO7112689 Drug: Placebo	NCT03157635
13		Completed	A Treatment Study of ACH-0144471 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Drug: ACH-0144471	NCT03053102
14		Active, not recruiting	ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	Biological: Ravulizumab Biological: Eculizumab	NCT03056040

Fonte: Elaborado pelo autor.

A busca resultante foi combinada com os termos **(d)** “*drug OR biologic OR stem cell*”, no campo **intervenção** (*Intervention/treatment*), agregando-se o termo “*NOT stem cell*” a **outros termos** (*Other terms*). Os quantitativos de estudos de cada uma dessas etapas foram registrados em planilha do Excel.

Os resultados foram importados do ClinicalTrials.gov para documento do tipo *comma-separated-values* (.csv) e posteriormente convertidos para planilha do Excel.

Excluíram-se os estudos cujas intervenções eram tecnologias diferentes de medicamentos. Da mesma forma, foram excluídos os estudos que testaram eculizumabe para HPN ou SHUa, galsulfase para MPS 6, alfangalsidase e betalgalsidase para Doença de Fabry e atalureno para DMD.

A exclusão deve-se ao fato de serem medicamentos já registrados no Brasil para essas indicações e por constarem nas listas de medicamentos judicializados a partir das quais se fez a definição das doenças a serem abordadas nessa etapa do trabalho. Por outro lado, os ensaios que utilizaram tais medicamentos nos braços de comparação foram mantidos.

Verificou-se se os medicamentos citados no parágrafo anterior eram biossimilares. Nesse caso, foram assim categorizados, mas não se tornaram candidatos a

passar para a etapa de filtragem, pois, como biossimilares, não constituíam medicamentos novos.

Excluíram-se os ensaios clínicos que não recrutaram pacientes com as doenças estudadas. Para isso, o campo *condition or disease* e os critérios de elegibilidade dos estudos foram analisados. Ademais, excluíram-se estudos que testavam medicamentos destinados a cuidados sintomatológicos ou paliativos.

Os medicamentos cujos ensaios clínicos estavam concluídos (*status completed*) há mais de três anos sem estudos subsequentes para a indicação clínica de interesse, foram excluídos. A inexistência de estudos subsequentes poderia indicar que os resultados de eficácia, segurança ou questões de mercado culminaram no abandono do desenvolvimento clínico desses medicamentos.

Os nomes referentes às intervenções dos estudos classificados como válidos foram listados. Verificou-se se havia denominações alternativas relacionadas a esses medicamentos no *NLM Drug Information Portal*, dado que códigos diferentes poderiam se referir a um mesmo medicamento.

Após esse passo, os ensaios clínicos com as mesmas intervenções foram agrupados para coleta de dados de fase de estudo, desfechos, tempo de seguimento, número de pacientes, doses testadas, comparadores, critérios de elegibilidade e patrocinador do estudo.

Para a busca de medicamentos em desenvolvimento clínico para as doenças estudadas, empregaram-se os termos de busca apresentados na Tabela 1, sugeridos pelo mecanismo de busca da base, além dos filtros descritos anteriormente.

Tabela 1 - Termos de busca na base ClinicalTrials.gov, sugeridos pelo mecanismo de busca da base.

Doença	Termos de busca		
Hemoglobinúria Paroxística Noturna	<i>“Paroxysmal</i>	<i>Nocturnal</i>	<i>Hemoglobinuria”;</i>
	<i>“Paroxysmal</i>	<i>Hemoglobinuria”;</i>	<i>“PIGA Gene”;</i>

Doença	Termos de busca
	<i>“Marchiafava Micheli Syndrome”; “Hemoglobinuria; Nocturnal”; “Night; Night time”; “Paroxysmal”</i>
Síndrome Hemolítico Urêmica atípica	<i>“Hemolytic-Uremic Syndrome”; “Haemolytic uraemic syndrome”; “Hemolytic-Uremic”</i>
Mucopolissacaridose 6	<i>Mucopolysaccharidosis VI; MPS VI; Maroteaux Lamy syndrome; Mucopolysaccharidosis type VI; Maroteaux-Lamy disease</i>
Doença de Fabry	<i>Fabry Disease; Alpha-galactosidase A deficiency; Ceramide trihexosidase deficiency; GLA deficiency</i>
Distrofia muscular de Duchenne	<i>Duchenne Muscular Dystrophy; Muscular dystrophy, Duchenne</i>

Fonte: ClinicalTrials.gov.

3.2.1.1.2 Integrity

A base Integrity, da *Clarivate Analytics*, é disponibilizada pelo Portal de Periódicos Capes e sua validade como fonte de identificação de medicamentos novos e emergentes fora reportado anteriormente (59). A base congrega informações sobre fármacos desde a fase de descoberta, com foco em inovação. Estão cobertos pela base os principais nichos de pesquisa farmacêutica mundiais, como EUA, Europa, Japão, Índia e China (67).

Dentre as áreas de conhecimento disponíveis no Integrity, selecionou-se “*Drugs & Biologics*” para realizar busca avançada (Figura 4).

Figura 4 - Captura de tela da base Integrity, demonstrando aplicação dos critérios de busca na busca avançada de medicamentos para HPN.

The screenshot shows the Integrity Drugs & Biologics search interface. The search criteria are as follows:

- Product:** Structure Search
- Lead Compounds:** (checked)
- Under Active Development:** (checked)
- Condition (Dev. Status):** "Hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal"
- Phase (Dev. Status):** "Clinical" or "Phase I" or "Phase I/II" or "Phase II" or "Phase II/III" or "Phase III"
- Under Active Development (Y/N) (Dev. Status):** y

The interface also includes a sidebar with sections like 'The Starting Line', 'Pipeline on the Move', and 'Gateways to Development Status'. The search form has buttons for 'Clear Form' and 'Start'.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Foram construídas as estratégias de busca inscritas na Tabela 2. Os critérios empregados refletiram o interesse por medicamentos sob desenvolvimento ativo, desde a fase clínica àqueles lançados no mercado.

Essa faixa ampla de estágios de desenvolvimento foi utilizada para aumentar a sensibilidade da busca, já que medicamentos poderiam estar sendo comercializados internacionalmente e ainda não terem registro no Brasil. Os resultados foram importados no formato de planilha Excel.

Tabela 2 - Estratégias de busca utilizadas na base Integrity.

Doença	Estratégia de busca
Hemoglobinúria Paroxística Noturna	<i>Query > Condition = "Hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal" AND Phase = "Clinical" or "Phase I" or "Phase I/II" or "Phase II" or "Phase II/III" or "Phase III" or "Pre-Registered" or "Recommended Approval" or "Registered" or "Launched" AND Under Active Development (Y/N) = y</i>
Síndrome Hemolítico Urêmica atípica	<i>Query > Condition = "Hemolytic uremic syndrome, atypical" AND Phase = "Clinical" or "Phase I" or "Phase I/II" or "Phase II" or "Phase II/III" or "Phase III" or "Pre-Registered" or "Recommended Approval" or "Registered" or "Launched" AND Under Active Development (Y/N) = y</i>
Mucopolissacaridose 6	<i>Query > Condition = "MPS type VI" AND Phase = "Clinical" or "Phase I" or "Phase I/II" or "Phase II" or "Phase II/III" or "Phase III" or "Pre-Registered" or "Recommended Approval" or "Registered" or "Launched" AND Under Active Development (Y/N) = y</i>

Doença	Estratégia de busca
Doença de Fabry	<i>Query > Condition = "Fabry's disease" AND Phase = "Clinical" or "Phase I" or "Phase I/II" or "Phase II" or "Phase II/III" or "Phase III" or "Pre-Registered" or "Recommended Approval" or "Registered" or "Launched" AND Under Active Development (Y/N) = y</i>
Distrofia muscular de Duchenne	<i>Query > Condition = "Duchenne's muscular dystrophy" AND Phase = "Clinical" or "Phase I" or "Phase I/II" or "Phase II" or "Phase II/III" or "Phase III" or "Pre-Registered" or "Recommended Approval" or "Registered" or "Launched" AND Under Active Development (Y/N) = y</i>

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.2.1.1.3 Cortellis

O Cortellis, da *Clarivate Analytics*, é uma base de dados sobre fármacos, desde sua descoberta ao lançamento, com foco no potencial de mercado. São disponibilizadas informações como assuntos regulatórios, estudos clínicos, *pipelines*, mecanismo de ação e acordos comerciais (68). De acesso restrito, foi possível utilizá-lo por meio do DGITIS/MS, assinante da base à época do estudo.

As estratégias de busca (Tabela 3) foram aplicadas no campo de busca avançada da base.

Tabela 3 – Estratégias de busca utilizadas na base Cortellis para identificação de medicamentos novos e emergentes.

Doença	Estratégia de busca
Hemoglobinúria Paroxística Noturna	<i>Current Development Status (Indication(Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical or Phase 1 Clinical) Link to highest status)</i>
Síndrome Urêmica atípica	<i>Current Development Status (Indication (Hemolytic uremic syndrome) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical or Phase 1 Clinical) Link to highest status)</i>
Mucopolissacaridose 6	<i>Current Development Status (Indication (Maroteaux-Lamy syndrome) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical or Phase 1 Clinical) Link to highest status)</i>
Doença de Fabry	<i>Current Development Status (Indication (Fabry disease) Status (Launched or Registered or Pre-</i>

Doença	Estratégia de busca
Distrofia muscular de Duchenne	<i>registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical or Phase 1 Clinical) Link to highest status)</i> <i>Current Development Status (Indication (Duchenne dystrophy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical or Phase 1 Clinical) Link to highest status)</i>

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os critérios de busca visaram captar medicamentos em desenvolvimento corrente (*Current Development Status*) para as doenças de interesse, que estivessem nas fases clínicas de 1 a 3, em pré-registro, registradas ou lançadas. A opção “*Link to highest status*” foi selecionada para que o mecanismo de busca do Cortellis relacionasse a fase de desenvolvimento mais avançada dentre as selecionadas com a condição clínica alvo. As Figuras 5 e 6 mostram a aplicação desses critérios nos campos indicação (*Indication*) e estágio de desenvolvimento (*Status*).

Figura 5 - Demonstração da seleção da condição clínica a ser pesquisada no Cortellis, no caso da HPN.

ADVANCED SEARCH - CURRENT DEVELOPMENT STATUS (INDICATION)

hemoglobin Look up

Select from those listed below

Hierarchy Look-up List

- Hemoglobinopathy (229) (*Hemoglobin disease; Hemoglobin diseases; Hemoglobin disorder; Hemoglobin disorders; Hemoglobinopathies*)
- Hemoglobinuria (38)
- Methemoglobinemia (3)
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (38) ←

Selected terms 1 of 200

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ✕ ←

Cancel Clear All Apply

Fonte: Elaborado pelo autor.

Figura 6 - Campos da pesquisa avançada preenchidos com os critérios de busca.

The screenshot shows a search interface with the following elements:

- Navigation tabs: Drugs, Patents, Literature, Clinical Trials, Deals.
- Structure Search dropdown.
- Any Action dropdown.
- Current Development Status dropdown (indicated by a red arrow).
- Indication text input field containing "Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria" (indicated by a red arrow).
- Status dropdown menu with options: Launched, Registered, Pre-registration, Phase 3 Clinical, Phase 2 Clinical, Phase 1 Clinical (indicated by a red arrow).
- Company text input field.
- Country/Territory text input field.
- Date range selector with From and To fields.
- Link to highest status checkbox (checked, indicated by a red arrow).
- AND dropdown and Select dropdown.
- Buttons: Add an additional search field, Reset, SEARCH.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os resultados foram importados para planilhas Excel. Além disso, foram gerados e importados relatórios com as informações disponíveis sobre os medicamentos, por meio de funcionalidade da base.

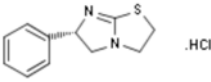
3.2.1.1.4 Combinação das informações das bases de identificação

As listas de medicamentos resultantes das buscas no Integrity e no Cortellis foram comparadas à relação de medicamentos identificados no ClinicalTrials.gov. Verificaram-se as denominações dos medicamentos no Integrity e no Cortellis para fazer as correspondências necessárias, dado que as mesmas tecnologias poderiam aparecer com códigos e nomes diferentes nas bases de identificação, e também diferentes daqueles que constavam no *NLM Drug Information Portal* (Figura 7).

Figura 7 - Exemplos de diferentes denominações referentes ao medicamento levamisol, em desenvolvimento para HPN.

Records Retrieved 1 in Drugs & Biologics Options

Drugs & Biologics Search Results 1

Entry Number	273560 UPDATES	Chemical Structure	STRUCTURE FEATURES
Record Creation Date	May 31, 2002		
Last Updated Date	Jun 28, 2019		
CAS Registry No.	16595-80-5 14769-73-4 (free base)	Levamisole hydrochloride	
Molecular Formula	C11 H12 N2 S . Cl H		
Molecular Weight	240.752		
Highest Phase	Launched		
Under Active Development			
Chemical Name/Description	6(S)-Phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazole hydrochloride		METABOLITES
Standard InChI	1S/C11H12N2S.ClH/c1-2-4-9(5-3-1)10-8-13-6-7-14-11(13)12-10;/h1-5,10H,6-8H2;1H/10-;/m1./s1		
Standard InChIKey	LAZPBGZRMVRFKY-HNCPQSOCSA-N		
Code Name	Generic Name	Brand Name	
KW-2299	L-tetramisol	Elmisol	
R-12,564	Levamisole hydrochloride	Ergamisol	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Os medicamentos advindos de cada uma das bases coincidentes com aqueles do ClinicalTrials.gov foram classificados como válidos. Quanto aos divergentes, procedeu-se verificação da fonte da informação de que o medicamento está em desenvolvimento para a indicação de clínica de interesse, checando-se se era proveniente de estudo clínico ou de outra fonte.

No caso de vir de estudo clínico, foi analisado no ClinicalTrials.gov e no EU Clinical Trials Register (69). Se a informação vinha de outra fonte, como resumos de congressos científicos, por exemplo, a informação foi verificada em sua fonte primária, por meio de pesquisa na internet do título do resumo ou do título da notícia em que a informação fora veiculada. Adicionalmente, verificaram-se as seguintes fontes de informação:

- *pipeline* no sítio eletrônico do desenvolvedor do medicamento – fonte primária de identificação de tecnologias novas e emergentes (47) – quando companhia farmacêutica.
- MEDLINE, via PubMed, para recuperar publicações científicas dos ensaios clínicos com o medicamento para a indicação clínica.
- busca do nome do medicamento, suas denominações alternativas e os termos Mesh da doença no Google, em diferentes combinações, para tentar localizar a informação em notas do desenvolvedor à imprensa, notícias na mídia médica especializada e anais de congressos científicos, por exemplo.

Para a definição da fase de desenvolvimento clínico dos fármacos, nos casos de divergência entre as bases, considerou-se o conjunto das informações acima descritas.

3.2.2 Parte B – Filtragem de medicamentos potenciais para Síndrome Hemolítico Urêmica

Dado que seria realizada a avaliação aprofundada dos potenciais medicamentos para uma das doenças, o processo de filtragem foi executado para uma delas.

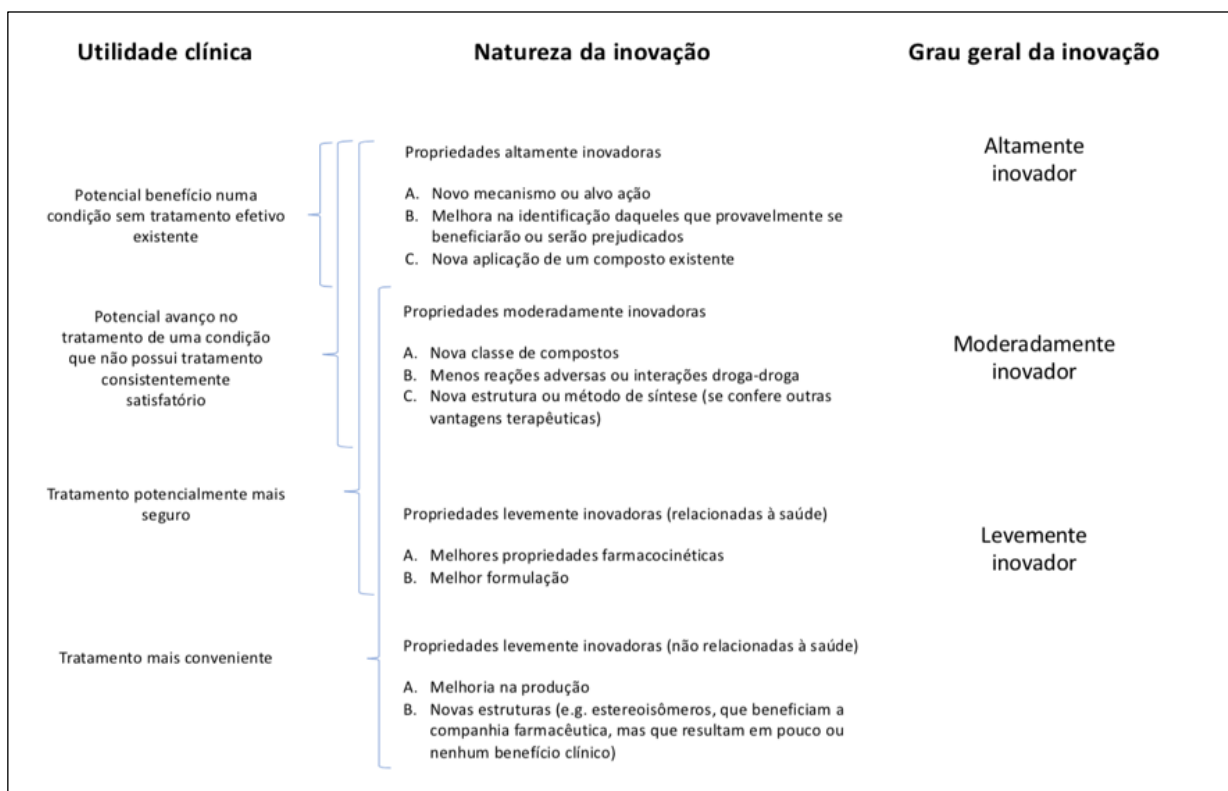
Foram aplicados os critérios horizonte de tempo e grau geral de inovação para a filtragem dos medicamentos a serem avaliados (51). Assim, foram considerados para a próxima etapa deste trabalho os medicamentos:

- (a) a partir da fase 2 de pesquisa clínica, conforme especificado na etapa de definição de horizonte de tempo; e
- (b) altamente ou moderadamente inovadores.

Para a categorização das tecnologias quanto ao grau de inovação, foi utilizada uma adaptação do instrumento proposto por Ward e colaboradores (70). Os autores relacionam a natureza da inovação com a utilidade clínica e o grau geral da inovação (70). As categorias de utilidade clínica pressupõem balanço benefício-risco favorável relacionado aos desfechos qualidade de vida relacionada à saúde ou sobrevida (70,71).

A adaptação aplicada e proposta por esse trabalho incluiu como propriedade altamente inovadora o critério *Nova aplicação de um composto existente*, apontado por Ferner et al. (72) e Aronson et al. (71). Assim como Ward e colaboradores (70), o instrumento não considerou a categoria de utilidade clínica *Tratamento mais custo-efetivo* (Figura 8).

Figura 8 - Instrumento utilizado para classificar o grau da inovação dos fármacos identificados para SHUa.

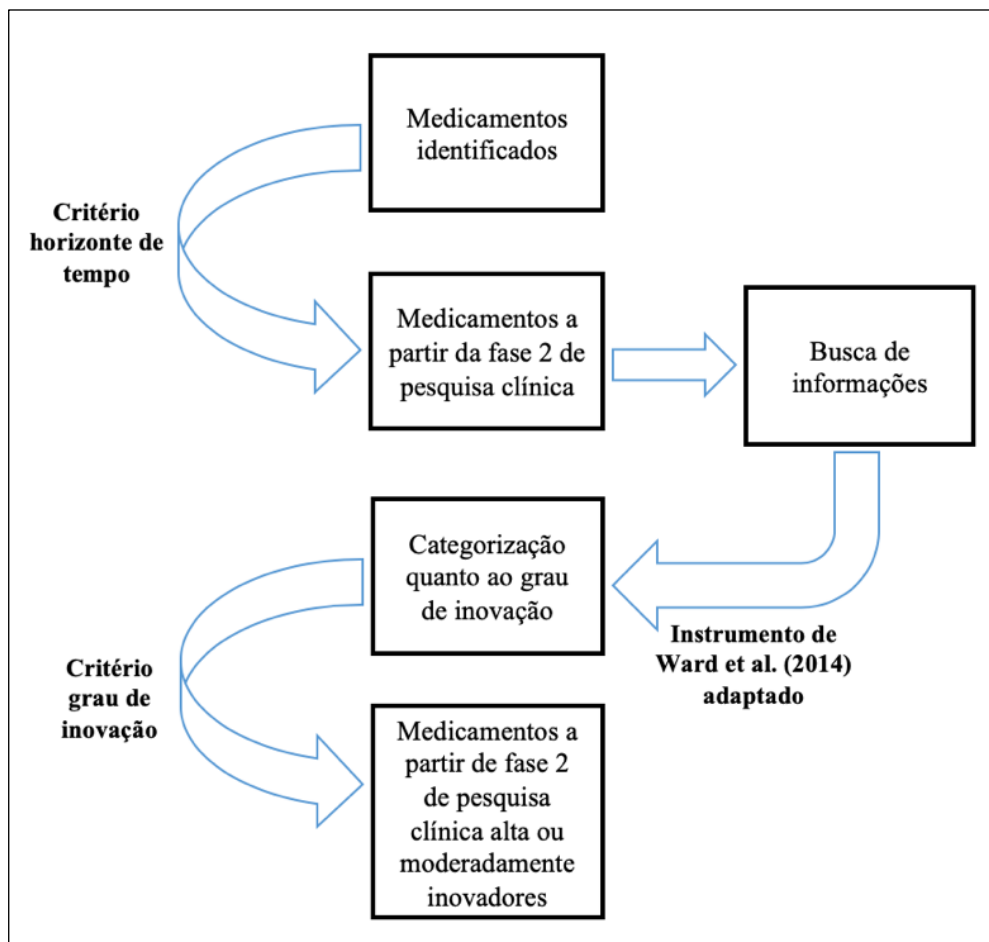


Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado de Ward e colaboradores (70).

Primeiramente, o critério (a) foi aplicado aos medicamentos identificados para SHUa. Em seguida, as informações necessárias para realizar a categorização dos remanescentes foram coletadas nas planilhas dos estudos clínicos do ClinicalTrials, em artigos científicos, nos portais eletrônicos dos desenvolvedores e resumos de congressos.

Posteriormente, procedeu-se a aplicação do instrumento de classificação de grau de inovação, para então aplicar o critério (b) (Figura 9). As tecnologias resultantes do processo de filtragem foram avaliadas na etapa III.

Figura 9 - Diagrama do processo de filtragem de potenciais medicamentos para SHUa.



Fonte: Elaborado pelo autor.

3.3 Etapa III – Avaliação aprofundada dos medicamentos potenciais de uma das doenças

A fim de avaliar os medicamentos resultantes do processo de filtragem, coletaram-se informações relacionadas às quatro categorias recomendadas pelo manual da EuroScan (43,54):

1. Pacientes – caracterização da doença para a qual os fármacos estão sendo desenvolvidos, dados epidemiológicos, manifestações clínicas, e tratamentos disponíveis.
2. Medicamentos – nome, classe terapêutica, mecanismo de ação, forma de administração, intervalos de dose e estágio de desenvolvimento.
3. Evidências científicas – evidências clínicas de eficácia e segurança.
4. Estimativas do impacto da tecnologia – no cuidado ao paciente, quanto à obtenção de registro, custos e potenciais implicações de seu uso para o sistema de saúde.

As informações da categoria 1, foram obtidas na literatura científica da doença, documentos de instituições de ATS e documentos oficiais do MS. Para a categoria 2, consultaram-se os sítios eletrônicos das companhias farmacêuticas responsáveis pelo desenvolvimento das tecnologias, artigos científicos de estudos de farmacocinética, farmacodinâmica e pesquisa molecular básica, além dos dados dos estudos clínicos obtidos durante o processo de identificação (e.g. esquemas posológicos, tempo de seguimento, fase do estudo, desfechos, início e término previstos dos estudos).

Os dados da categoria 3 foram obtidos por meio de buscas nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase[®], Scholar Google e Google, utilizando-se os códigos de registro dos estudos clínicos no *ClinicalTrials.gov* referentes aos fármacos resultantes da filtragem e aos nomes e códigos alternativos de cada uma dessas tecnologias.

Para contemplar a categoria 4, foi realizada análise crítica dos resultados das informações obtidas ao longo do trabalho. As referências de preços de medicamentos são do *National Acquisition Center*, do *U.S. Department of Veterans Affairs* (73). Além disso, realizaram-se buscas complementares nos portais eletrônicos da Anvisa, EMA e FDA.

**ETAPA I – ESTIMATIVA DAS DOENÇAS RELACIONADAS AOS
MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS QUE MAIS ONERARAM O MS
DEVIDO À JUDICIALIZAÇÃO**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

RE

4 Etapa I – Estimativa das doenças relacionadas aos medicamentos para doenças raras que mais oneraram o MS devido à judicialização

4.1 Resultados e discussão

O gasto do MS com os 30 medicamentos que mais impactaram seu orçamento em decorrência de compras por ordem judicial de cada ano do período analisado, totalizou R\$ 4.457.714.536,44. Desse montante, 35,8% foram empregados para a aquisição de medicamentos sem registro na Anvisa e que tinham indicação em bula para doença rara.

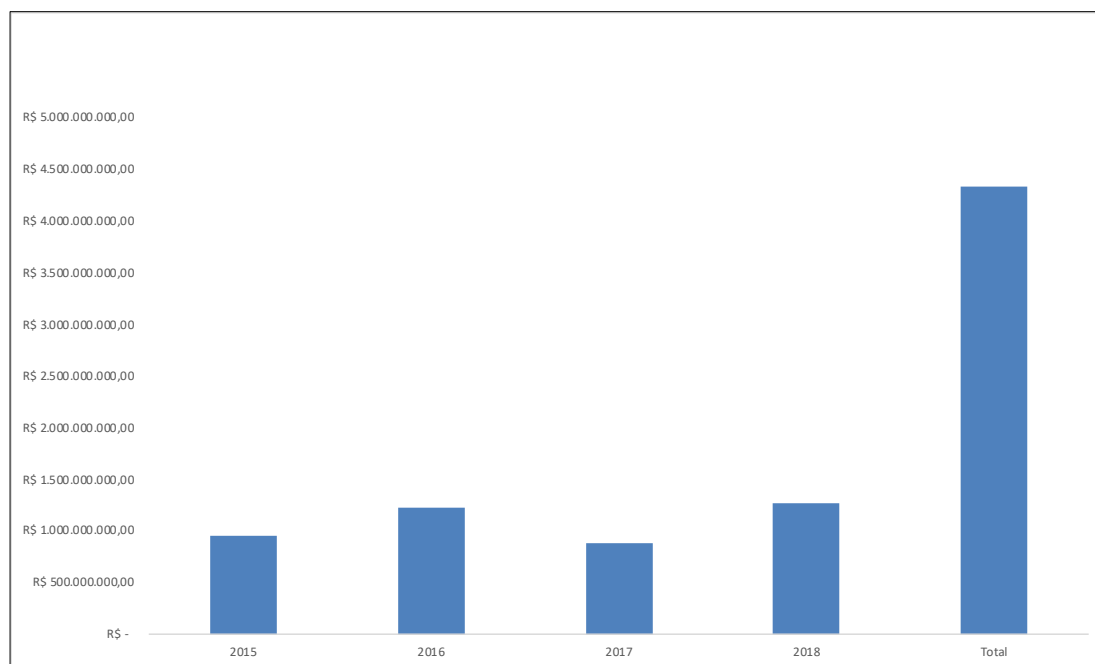
Ao se analisar os gastos ano a ano, tem-se que em 2015 o valor total foi de R\$ 979.487.042,50, dos quais 46,68% corresponderam àquela categoria de medicamentos, enquanto que em 2016 os valores foram R\$ 1.226.428.685,46, sendo 62,69% destinados a medicamentos para doenças raras sem registro na Anvisa. Nos anos de 2017 e 2018, os totais foram de R\$ 964.493.170,46 e R\$ 1.287.305.638,02.

Levando-se em conta os medicamentos para doenças raras com ou sem registro na Anvisa, os valores anuais foram de R\$ 950.495.456,67 (2015), R\$1.220.469.397,60 (2016), R\$885.187.477,79 (2017) e R\$1.273.191.953,25 (2018), perfazendo R\$ 4.329.344.285,31 (Figura 10).

No ranqueamento por doença, a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) e a Síndrome Hemolítico Urêmica atípica (SHUa) ficaram no topo, que são indicações de bula do eculizumabe (Soliris[®]), responsável por mais de um terço do total de gastos do período.

Em seguida, encontra-se a Mucopolissacaridose 6 (MPS6), indicação da galsulfase (Naglazyme[®]). Depois, a Doença de Fabry, que é indicação de dois medicamentos, a alfa-galactosidase (Replagal[®]) e a beta-galactosidase (Fabrazyme[®]). A quinta doença foi a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), indicação do atalalureno (Translarna[®]) (Tabela 4).

Figura 10 - Gastos do Ministério da Saúde com compras de medicamentos para doenças raras por ordem judicial, considerando os 30 medicamentos que mais impactaram o orçamento em cada ano (2015 a 2018).



Fonte: Elaborado pelo autor. Dados: Ministério da Saúde, via e-SIC. Brasil (2019).

Tabela 4 - Doenças raras com os maiores gastos relacionados a compras por ordens judiciais no período de 2015 a 2018.

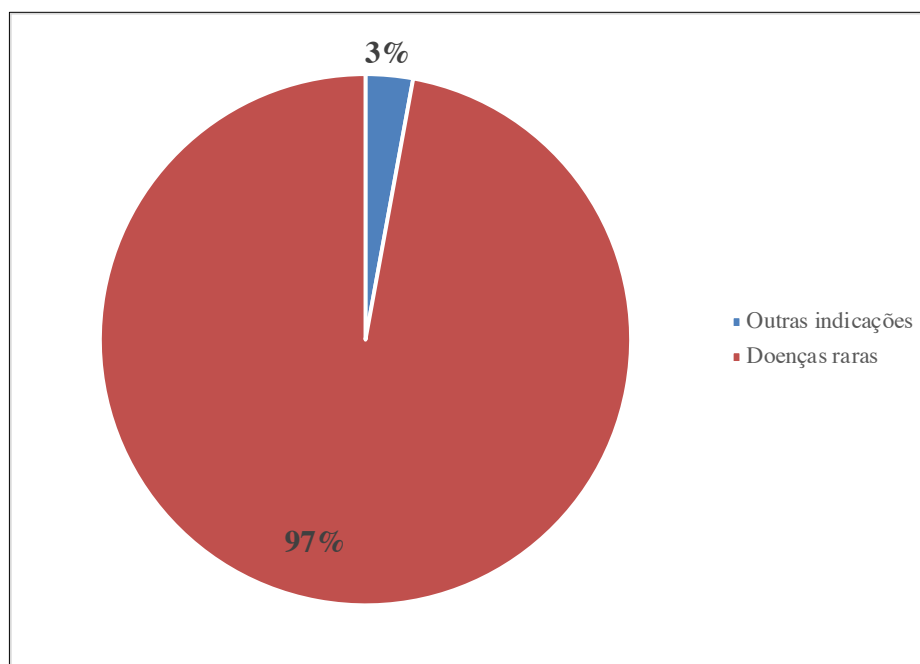
Indicação para doença rara	Medicamento	Gasto acumulado no período
Hemoglobinúria Paroxística Noturna Síndrome Hemolítico Urêmica atípica	Eculizumabe	R\$ 1.630.218.623,61
Mucopolissacaridose VI	Galsulfase	R\$ 606.287.908,64
Doença de Fabry	Alfagásidase Betalgásidase	R\$ 508.086.700,82
Distrofia muscular de Duchenne	Atalureno	R\$ 366.865.511,38
Mucopolissacaridose IVa	Elosulfase alfa	R\$ 358.996.380,73
Mucopolissacaridose II	Idursulfase alfa Idursulfase beta	R\$ 347.602.115,15
Hipercolesterolemia Familiar Homozigótica	Lomitapida Mipomersen	R\$ 126.110.859,69
Atrofia Muscular Espinhal 5q	Nusinersena	R\$ 115.860.815,49
Doença de Pompe	Alfalglicosidase	R\$ 111.480.858,92
Síndrome de Berardinelli-Seip	Metreleptina	R\$ 75.115.506,96
Mucopolissacaridose I	Laronidase	R\$ 48.416.006,03
Angioedema Hereditário	Esterase c1 humana Icatibanto	R\$ 45.588.619,81
Cistinose nefropática	Mercaptamina	R\$ 16.450.400,39
Deficiência de lipase ácida lisossomal	Alfassebelipase	R\$ 15.311.522,63
Polineuropatia amiloidótica familiar	Tafamidis	R\$ 6.839.706,15
Hipertensão arterial pulmonar	Macitentano	R\$ 6.067.984,39

Indicação para doença rara	Medicamento	Gasto acumulado no período
Fibrose pulmonar idiopática	Nintedanibe	R\$ 5.038.620,53
Deficiência de alfa-1 antitripsina	Alfa-1 antitripsina	R\$ 4.291.065,34
Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina Síndrome Periódica Associada ao Receptor do fator de necrose tumoral Síndrome da Hiperimunoglobulinemia D Deficiência da Mevalonato Quinase Febre Familiar do Mediterrâneo	Canaquinumabe	R\$ 3.150.020,87
Fibrose cística	Ivacaftor	R\$ 2.010.386,44
Lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2	Cerliponase Alfa	R\$ 1.073.953,66
Esclerose múltipla	Alentuzumabe	R\$ 805.032,34
Tirosinemia hereditária do tipo 1	Nitisinona	R\$ 700.994,60
TOTAL		R\$ 4.390.210.259,52

Fonte: Elaborado pelo autor. Dados: Ministério da Saúde, via e-SIC. Brasil (2019).

Os medicamentos sem indicação em bula para doenças raras que figuraram nas listas anuais foram os antineoplásicos abiraterona, bortezomibe, brentuximabe, bevacizumabe, cetuximabe, ibrutinibe, lenalidomida, vemurafenibe, sunitinibe e trastuzumabe; os antivirais sofosbuvir e sofosbuvir associado ao ledispavir; o tuberculostático terizidona e o imunomodulador ustequinumabe, além do óleo de canabidiol. Estes totalizaram R\$128.370.251,13 nos quatro anos analisados, cuja proporção de gastos é colocada na perspectiva daquele relacionado às doenças raras na Figura 11.

Figura 11 - Proporção das despesas do MS com medicamentos judicializados para doenças raras com relação a outras indicações, considerando os 30 que mais impactaram o orçamento do órgão em cada ano no período de 2015 a 2018.



Fonte: Elaborado pelo autor. Dados: Ministério da Saúde, via e-SIC. Brasil (2019).

Esses resultados mostram que, no período analisado, as despesas relacionadas ao custeio de medicamentos para doenças raras por demanda judicial foram significativamente maiores do que aqueles relacionados a outras indicações.

O cenário de gastos federais observado neste trabalho é semelhante ao do período de 2011 a 2014, reportado por Nogueira e Camargo (2017). Os autores consideraram os 15 medicamentos/ano com maior impacto financeiro na esfera federal, e destacaram a relevante participação de medicamentos oncológicos e para doenças raras nas despesas decorrentes da judicialização. Outra situação coincidente foi que os gastos entre os anos foram próximos (74).

Assim como no referido estudo, a alfasidase, alfa-glicosidase, betagalactosidase, eculizumabe, galsulfase, idursulfase e laronidase (74) apareceram nas listas de todos os anos de 2015 a 2018, além do atalureno, brentuximabe, elosulfase alfa, lomitapida, mercaptamina e mipomersen. Esses últimos podem não ter aparecido em todos os anos de 2011 a 2014, pois aquele estudo considerou os 15 com maiores gastos, enquanto que este avaliou dos 30 medicamentos mais dispendiosos de cada ano.

As informações apresentadas evidenciam que mais de 30% dos gastos corresponderam a medicamentos sem a avaliação de eficácia e segurança pela Anvisa. Esse fato chama atenção, pois são relatados na literatura como exceção das ações judiciais (42). Das 91.931 solicitações de medicamentos analisadas por Chieff e colaboradores (2017), apenas 3,5% não possuíam registro sanitário no País (37). Mesmo assim,

verificou-se expressiva destinação de recursos federais para produtos sem registro. A decisão do STF sobre o fornecimento de medicamentos sem registro pode mudar esse quadro, porém, como a decisão é de 2019 (46), não foi possível captar modificações nesse sentido.

A prescrição de medicamentos sem registro, fornecidos por via judicial, foi sugerida como estratégia dos fabricantes para pressionar a autoridade reguladora (37). Ademais, há evidências de que os honorários advocatícios seriam custeados por organizações interessadas nos resultados da judicialização, como as empresas distribuidoras de medicamentos, organizações não governamentais, além de indústrias farmacêuticas (75).

Apesar de a tese da judicialização pelas elites não ter sido confirmada (75), trabalhos recentes que analisaram as relações pouco transparentes e duvidosas entre os atores apontados no parágrafo anterior, reforçam o argumento de que a judicialização da saúde tem agravado as iniquidades da assistência à saúde no Brasil (76,77).

É importante ressaltar que os anos avaliados neste trabalho correspondem ao período imediatamente posterior à publicação da Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras. Nesse ínterim, a Conitec avaliou e emitiu parecer favorável para a incorporação do eculizumabe (para Hemoglobinúria Paroxística Noturna), elosulfase alfa, galsulfase, e tafamidis, tendo sido incorporados pelo MS em 2018. A idursulfase e a laronidase foram incorporadas em 2017 (78).

Já as tecnologias alfagasidase, alentuzaumabe, betagalsidase, canaquinumabe, eculizumabe (para Síndrome Hemolítico Urêmica atípica), icatibanto, inibidor de esterase C1 humana e nintedanibe foram apreciados e tiveram recomendação desfavorável à incorporação, e não foram incorporados pelo MS (78).

Dessa maneira, é esperado que os efeitos dessas incorporações sobre os gastos em decorrência da judicialização ainda não sejam percebidos, dado que após a incorporação, há os processos de elaboração de PCDTs e de aquisição, pelo MS, dos medicamentos. Apenas depois disso, os medicamentos poderão ser disponibilizados aos pacientes.

O valor relacionado às doenças SHUa, HPN, MPS6, Doença de Fabry e DMD, correspondeu a 70% do total. Dessa forma, elas foram selecionadas para a etapa II desse trabalho.

**ETAPA II – IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIAIS
PARA CINCO DOENÇAS RARAS E FILTRAGEM PARA SÍNDROME
HEMOLÍTICO URÊMICA ATÍPICA**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 Etapa II – Identificação de medicamentos potenciais para cinco doenças raras e filtragem para Síndrome Hemolítico Urêmica atípica

5.1.1 Resultados e discussão

5.1.1.1 Parte A – Identificação de medicamentos potenciais para cinco doenças raras

Primeiramente serão apresentados os resultados gerais do processo de identificação. No tópico “5.1.1.1.6 *Painel dos fármacos identificados*”, os resultados são apresentados de forma consolidada e discutidos.

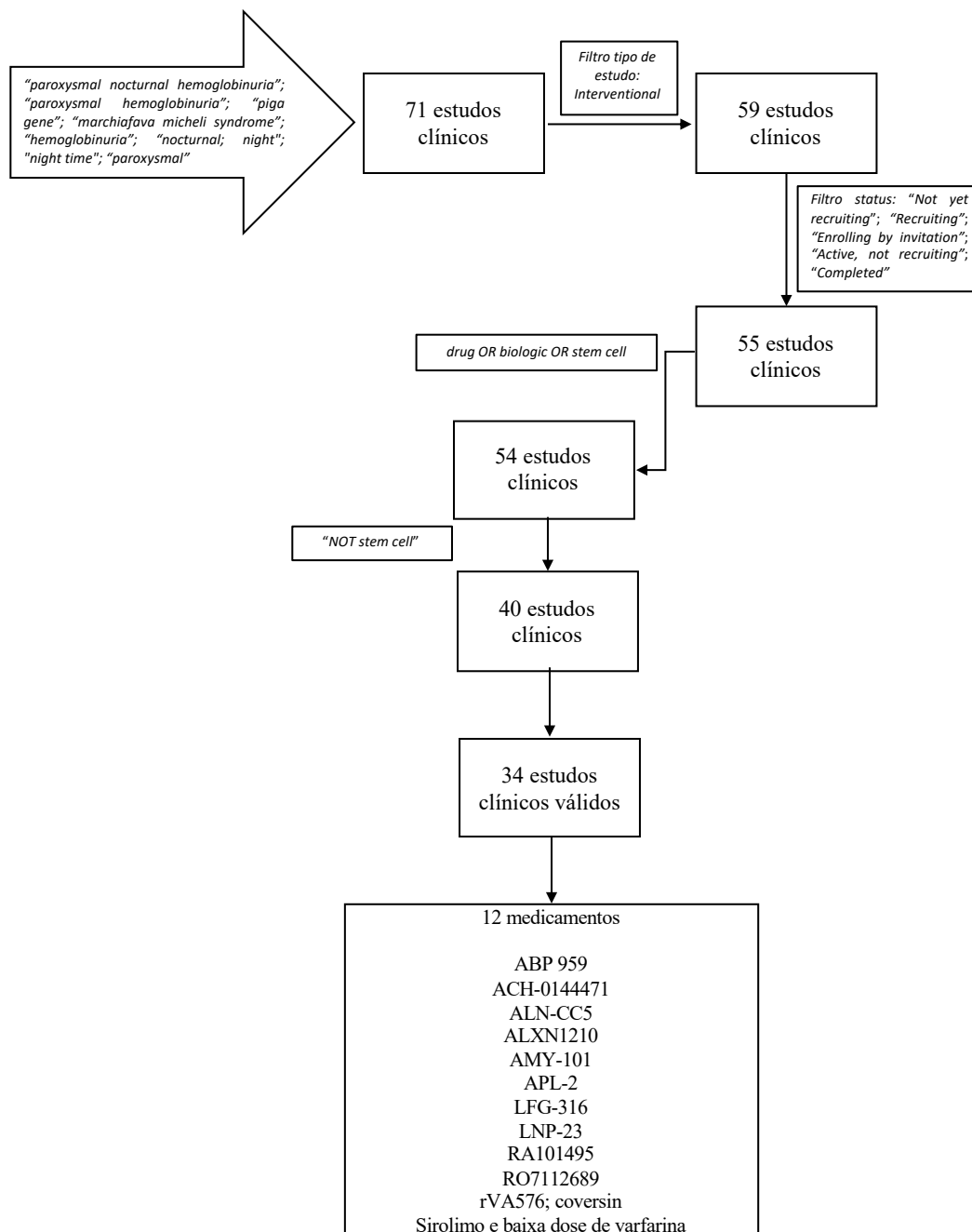
5.1.1.1.1 Hemoglobinúria Paroxística Noturna

No ClinicalTrials foram localizados 40 estudos clínicos, dos quais 14 eram inválidos. Desses, nove tinham o eculizumabe referência como intervenção; dois testavam medicamentos para sintomas da doença; um era para outra condição clínica; um devido ao tempo desde sua conclusão e um por ter eculizumabe bioequivalente como intervenção (Figura 12). Assim, identificaram-se 12 medicamentos nessa fonte (Tabela 5).

A busca no Integrity retornou 15 medicamentos, dos quais dois eram bioequivalentes do eculizumabe (Samsung Bioepis, fase 1; Amgen, fase 3), que foram excluídos. Duas ocorrências correspondiam ao ravulizumabe, sendo contabilizado uma vez. Foram identificados 12 fármacos potenciais para a condição clínica (Tabela 5).

No Cortellis detectaram-se 16 fármacos, sendo quatro ocorrências para o eculizumabe (um referência e os outros três bioequivalentes: Samsung Bioepis, fase 1; IBC Generium, fase 3; Amgen, fase 3) e duas para o ravulizumabe, que foram computado uma vez. Dessa forma, identificaram-se 11 medicamentos para HPN no Cortellis (Tabela 5).

Figura 12 - Fluxograma dos resultados dos processos de busca e identificação de medicamentos novos e emergentes no ClinicalTrials.gov. Exemplo para HPN.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 5 - Medicamentos potenciais para Hemoglobinúria Paroxística Noturna identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.

Medicamentos identificados	Fonte de identificação e fase de desenvolvimento			
	ClinicalTrials.gov	Integrity	Cortellis	Lista combinada
ACH-5228	-	Fase 1	-	Fase 1
Cemdisiran (ALN-CC5)	Fase 1/2	-	Fase 2	Fase 1/2
Compstatin 40 (AMY-101)	Fase 1/2	Fase 1	Fase 1	Fase 1/2
Danicopan (ACH-01444471; ACH-4471)	Fase 2	Fase 2	Fase 2	Fase 2
Crovalimabe (RO 7112689; RG-6107)	Fase 2	Fase 1/2	Fase 2	Fase 2
Levamisol	-	Fase 2	-	-
LNP-23	Fase 2	Fase 2	Fase 2	Fase 2
Nomacopan (Coversin; rVA576)	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
Pegcetacoplan (APL-2)	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
Pozelimabe (REGN-3918)	-	Fase 1	Fase 1	Fase 1
Ravulizumabe (ALXN1210)	Fase 3	Registrado	Registrado	Registrado
Sirolimo e baixa dose de varfarina	Fase 4	-	-	Fase 4
Tesidolumab (LFG-316)	Fase 2	Fase 2	Fase 2	Fase 2
Zilucoplan (RA 101495)	Fase 2	Fase 2	Fase 2	Fase 2

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda: FDA, 2018.

O ACH-5228 (Integrity), permaneceu na análise. O *pipeline* do desenvolvedor do fármaco aponta que está em fase 1 de pesquisa clínica (79).

A combinação sirolimo + baixa dose de varfarina (ClinicalTrials), desenvolvida pelo *Peking Union Medical College Hospital*, permaneceu na análise.

O levamisol foi excluído. No ClinicalTrials localizaram-se os estudos NCT01642979 e NCT01760096, ambos de fase 2 e com status desconhecido (*unknown*). Além disso, as buscas no PubMed e Embase® não trouxeram outras informações.

Assim, ao se comparar as listas das três bases e verificar as fontes das informações para sanar as divergências, identificaram-se 13 fármacos em desenvolvimento clínico para HPN, considerando-se os critérios estabelecidos nesse estudo (Tabela 5).

5.1.1.1.2 Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica

Foram localizados no ClinicalTrials.gov 18 estudos clínicos, dos quais 14 eram inválidos. Desses, dez tinham o eculizumabe referência como intervenção; em dois a condição clínica dos participantes diferia daquela de interesse; um devido ao tempo de conclusão e um porque a intervenção era não-farmacológica. Identificaram-se nessa base 3 medicamentos potenciais para a doença (Tabela 6).

A busca no Integrity resultou em 9 medicamentos, dos quais um era o biossimilar do eculizumabe (Amgen, fase 2). Duas ocorrências corresponderam ao ravulizumabe, sendo uma delas contabilizada. Os outros foram: avacopan; nomacopan; OMS-721; cemdisiran; INM-004 e zilucoplan (Tabela 6).

O Cortellis apontou 11 medicamentos: três biossimilares do eculizumabe (Amgen, fase 1; Samsung Bioepis/ AffaMed Therapeutics, fase 1; IBC GENERIUM, fase 3) e o eculizumabe referência, que foram excluídos. Também houve duas ocorrências para o ravulizumabe, sendo contabilizado uma vez. Os outros foram: avacopan; ravulizumabe; OMS-721; nomacopan; ShigamAbs e o INM-004 (Tabela 6).

O avacopan (Integrity e Cortellis) prosseguiu no estudo, apesar de aparecer no ClinicalTrials com um ensaio clínico interrompido para SHUa (NCT02464891). Possui designação de droga órfã no FDA desde 2014 (26). Além disso, o *pipeline* do desenvolvedor aponta que o medicamento está fase clínica para a doença (80). Adicionalmente, localizou-se publicação de resultados de estudo clínico em congresso científico (81).

O cemdisiran (Integrity) prosseguiu na análise, pois aparece no ClinicalTrials com dois estudos para SHUa. Um deles (NCT03303313, fase 2) foi interrompido por seus responsáveis devido a falta de recrutamento, enquanto que o outro (NCT03999840, fase 2), foi cadastrado em junho de 2019 (posterior à coleta de dados inicial para a

identificação de medicamentos). Além disso, o fármaco foi localizado no *pipeline* de seu desenvolvedor (82).

As tecnologias INM-004 (Integrity) e ShigamAbs (Cortellis) foram excluídas, pois estão sendo desenvolvidas para Síndrome Hemolítica Urêmica devido à Shiga toxina por *Escherichia coli* (68).

Tabela 6 - Medicamentos potenciais para Síndrome Hemolítico Urêmica atípica identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.

Medicamentos identificados	Fonte de identificação e fase de desenvolvimento			
	ClinicalTrials.gov	Integrity	Cortellis	Lista combinada
Avacopan	-	Fase 2	Fase 2	Fase 2
Cemdisiran (ALN-CC5)				
INM-004	-	Fase 1	-	-
Narsoplimabe (OMS721)	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
Nomacopan (Coversin; rVA576)	Fase 3	Fase 2	Fase 2	Fase 2
Ravulizumabe (ALXN1210)	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
ShigamAbs	-	-	Fase 2	-
Zilucoplan	-	Fase 1	Fase 1	Fase 1

Fonte: Elaborado pelo autor.

Assim, a combinação das três bases resultou na identificação de seis medicamentos potenciais para SHUa (Tabela 6).

5.1.1.1.3 Mucopolissacaridose 6

No ClinicalTrials foram localizados 10 estudos clínicos. Desses, oito eram inválidos porque seis tinham a galsulfase como intervenção e dois devido aos desfechos estarem relacionados aos sintomas da doença. Assim, foram identificados dois medicamentos nessa base, os quais também resultaram da busca no Integrity e no Cortellis: AV2/8.TBG.hARSB e o odiparcil (Tabela 7).

Tabela 7 - Medicamentos potenciais para Mucopolissacaridose 6 identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.

Medicamentos identificados	Fonte de identificação e fase de desenvolvimento			
	ClinicalTrials.gov	Integrity	Cortellis	Lista combinada
AV2/8.TBG.hARSB	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 1/2
Odiparcil	Fase 2	Fase 2	Fase 2	Fase 2

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.1.1.1.4 Doença de Fabry

A busca no ClinicalTrials.gov resultou em 57 estudos clínicos, tendo sido excluídos 22 estudos que tinham alfa ou betagalactosidase como intervenção e dois por testarem intervenções não-farmacológicas. Foram identificados sete medicamentos potenciais nessa base (Tabela 8).

No Integrity, a pesquisa retornou sete medicamentos como resultado, sendo duas ocorrências para o migalastate, contabilizado apenas uma vez. A tecnologia com código 782983 no Integrity foi excluída pois consiste em terapia de transplante autólogo de células-tronco (66), o que foge do escopo deste trabalho. Os outros cinco medicamentos permaneceram na análise (Tabela 8).

A busca no Cortellis resultou em 12 tecnologias, consistindo em uma ocorrência para betagalactosidase e outra para alfa-galactosidase, dois biossimilares para betagalactosidase (JCR Pharmaceuticals/GlaxoSmithKline, registrado na Coreia do Sul; Isu Abxis/GC Pharma, registrado no Japão), que foram excluídas da análise. A “*Alpha-galactosidase A stem cell therapy*”, referia-se à mesma tecnologia de código 782983 apontada pelo Integrity e não prosseguiu neste estudo. Dessa maneira, foram identificados sete medicamentos nesta base (Tabela 8).

A combinação em dose fixa Amilorida + hidroclorotiazida (Cortellis) foi excluída pois não foram localizadas informações no *pipeline* do desenvolvedor (83), PubMed ou Embase®. Excluiu-se a tecnologia AVR-RD-0 (AVR-02), por se basear em transplante autólogo de células-tronco. Dessa forma, identificaram-se seis medicamentos potenciais para a doença (Tabela 8).

Tabela 8 - Medicamentos potenciais para Doença de Fabry identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.

Medicamentos identificados	Fonte de identificação e fase de desenvolvimento			
	ClinicalTrials.gov	Integrity	Cortellis	Lista combinada
Amilorida + hidroclorotiazida	-	-	Fase 3	-
AVR-RD-0 (AVR-02)	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 2	-
Lucerastate	Fase 3	-	Fase 3	Fase 3
Migalastate	Fase 3	Registrado	Registrado	Registrado
Moss-aGal	Fase 1	Fase 1	Fase 1	Fase 1
Pegunigalsidase alfa	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
RVX000222	Fase 1/2	-	-	Fase 1/2
Venglustate (GZ/SAR402671)	Fase 2	Fase 2	Fase 3	Fase 2

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda:

* FDA, 2018

** FDA 2018; EMA 2016

5.1.1.1.5 Distrofia Muscular de Duchenne

No ClinicalTrials foram localizados 121 estudos clínicos, sendo 60 considerados válidos. Vinte e oito foram excluídos devido ao tempo de conclusão ser superior a três anos e sem estudos subsequentes; onze por testarem intervenções voltadas aos sintomas da doença e não a sua causa-base; nove por utilizarem o atalureno referência como intervenção; nove pela condição clínica diferir daquela de interesse e seis por se referirem a intervenções não farmacológicas. Assim, identificaram-se nessa base 29 fármacos (Tabela 9).

A busca no Integrity retornou 43 princípios ativos, sendo três ocorrências para o atalureno referência; duas para CAP-1002; três para idebenona; duas para rAAVrh74.MHCK7.microdistrofina; uma para prednisona (excluída por ser terapia convencional) e duas para talditercepte alfa, que foram contabilizadas apenas uma vez cada. Foram identificados 34 medicamentos (Tabela 9).

No Cortellis, a busca retornou 32 resultados, sendo que uma das ocorrências consistia no atalureno referência. Assim, foram identificados 31 medicamentos potenciais para a doença nessa base (Tabela 9).

Tabela 9 - Medicamentos potenciais para Distrofia Muscular de Duchenne identificados no ClinicalTrials.gov, Integrity e Cortellis e respectivas fases de desenvolvimento.

Medicamentos identificados	Fonte de identificação e fase de desenvolvimento			
	ClinicalTrials.gov	Integrity	Cortellis	Lista combinada
ARM-210	-	Fase 1	Fase 1	-
Arbekacin sulfato	-	Fase 2	-	-
AZD-9056	-	-	Fase 1	-
Biostrofin	-	Fase 1	Fase 1	-
BLS-M22 (BLS-ILB-MD1)	Fase 1	-	Fase 1	-
CAP1002	Fase 2	Fase 1/2	Fase 2	-
Casimersen	Fase 3	Fase 3	Fase 3	Fase 3
Cosintropina (Alfa 1-24 corticotropina)	Fase 2	Fase 2	Fase 2	-
Deflazacorte	Fase 3	-	Registrado*	-
DS-5141b	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 1/2
DT-200	-	Fase 1	-	-
Edasalonexent	Fase 3	Fase 3	Fase 3	-
Epigalocatequina-galato	Fase 2/3	Fase 2/3	-	-
Eteplirsen	Fase 3	Pré-registro	Registrado**	Registrado**
Ezutromide (SMT C1100)	Fase 2	-	-	-
Golodirsen (SRP-4053)	Fase 3	Pré-registro	Fase 3	Pré-registro
Givinostat	Fase 3	Fase 3	Fase 3	-
Halofuginone	-	Fase 1/2	Fase 2	-
Idebenona	Fase 3	Fase 3	Fase 3	-
ISIS-107248 (ATL-1102)	-	Fase 2	Fase 2	Fase 2
L-citrulina + metformina	Fase 3	Fase 3	-	-
MA-0211	-	Fase 1	Fase 1	-
P-188 NF (Carmeseal-MD™)	Fase 2	-	Fase 2	-
Pamrevlumabe	Fase 2	Fase 2	Fase 2	-
PF-06252616 (BMB-D001)	Fase 2	Fase 1	Fase 1	-
rAAV1.CMV.huF olistatina344 (AAV-FS344)	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 1/2

(Continua)

Medicamentos identificados	Fonte de identificação e fase de desenvolvimento (Continuação)			
	ClinicalTrials.gov	Integrity	Cortellis	Lista combinada
rAAV2.5-CMV-Mini-distrofina	-	Fase 1	-	Fase 1
rAAVrh74.MCK.GALGT2	Fase 1/2	Clínica	Fase 1/2	Fase 1/2
rAAVrh74.MCK.micro-distrofina	Fase 1/2	Fase 1/2	Fase 2	Fase 1/2
Rimeporide	Fase 1	Fase 1	Fase 1	-
RO7239361 (BMS-986089; RG-6206; talditercepte alfa)	Fase 2/3	Fase 2/3	Fase 2/3	-
SGT-001	-	Fase 1/2	Fase 2	Fase 2
SRP-5051 (PPMO-51)	Fase 1/2	Fase 1/2	-	Fase 1/2
SRP-9001	Fase 2	Clínica	Fase 2	Fase 2
Suvodirsén (WVE-210201)	Fase 1	Fase 1	Fase 1	Fase 1
Tamoxifen	Fase 3	Fase 2	-	Fase 3
TAS-205	Fase 2	Fase 2	Fase 2	-
Vamorolone	Fase 2	Fase 2	Fase 2	-
Viltolarsén (NS-065/NCNP-01)	Fase 2	Fase 2	Fase 2	Fase 2

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda:

• FDA, 2017

• FDA, 2016

Os fármacos AZD-9056, ARM-210, BLS-M22, cosintropina, deflazacorte, edasalonexent, epigalocatequina-galato, givinostat, idebenona, L-citrulina + metformina, P-188 NF, MA-0211, rimeporide, RO7239361, TAS-205 e vamorolone foram excluídos por terem ações relacionadas à sintomatologia da doença. Por sua vez, o CAP1002 foi excluído por consistir em terapia baseada em células-tronco (67,68).

O arbekacin (Integrity) foi excluído. Localizou-se no ClinicalTrials o estudo NCT01918384, de fase 2, com *status* “unknown”, referente ao medicamento para a condição clínica. Porém, o *pipeline* de seu desenvolvedor não apontou que o medicamento ainda estivesse em desenvolvimento para a indicação (84).

O fármaco AZD-9056 (Cortellis) não foi localizado no ClinicalTrials ou Integrity, mas o *pipeline* do desenvolvedor mostrou que está em fase 1, e por isso, permaneceu na análise (85).

A halofuginona (Integrity e Cortellis) foi excluída. Possui estudos interrompidos no ClinicalTrials (NCT01847573, fase 1/2; NCT02525302, fase 2; NCT01978366, fase 2). O fármaco não aparece no *pipeline* do desenvolvedor. Há a informação de que os estudos foram interrompidos após o falecimento de um de seus participantes (86).

O biostrofin (Integrity e Cortellis) foi excluído. Não foram encontrados estudos clínicos com o medicamento no ClinicalTrials, assim como não aparece no *pipeline* da empresa responsável (87). Da mesma forma, as buscas no PubMed e Embase® não trouxeram outras informações. A última atualização sobre o fármaco no Integrity e no Cortellis eram de 2009 e 2016, respectivamente.

O DT-200 (Integrity) foi excluído. Não constam ensaios clínicos do fármaco para a indicação clínica no ClinicalTrials. As pesquisas no PubMed e no Embase® não trouxeram outras informações. O *pipeline* do desenvolvedor declarava como próximo passo testes em pacientes com DMD (86).

O medicamento SGT-001 (Integrity e Cortellis) permaneceu. Foi possível localizar o estudo (NCT03368742; recrutando, fase 1/2), que não apareceu como resultado de busca no ClinicalTrials, provavelmente porque a intervenção foi cadastrada como “*Genetic*”. Como foi havia sido aplicada na estratégia de busca os termos “*NOT stem cell*”, o estudo não foi inicialmente captado.

O MA-0211 (Integrity e Cortellis) continuou na análise. O *pipeline* da empresa aponta que o medicamento está em fase 1 de pesquisa clínica (88). No ClinicalTrials localizou-se o estudo NCT03682484.

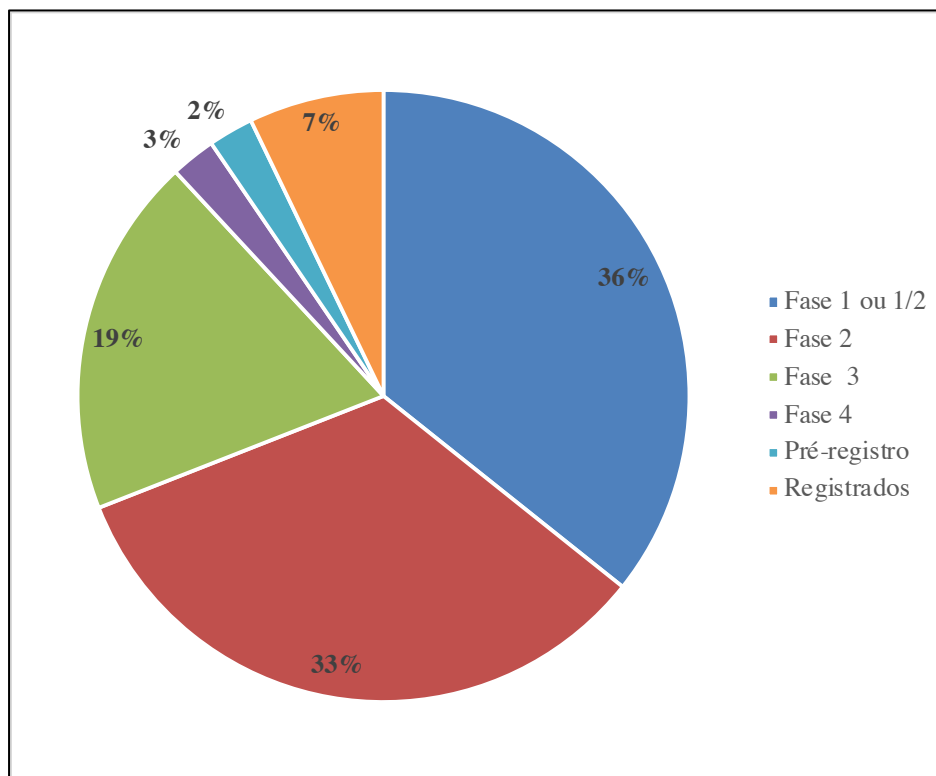
O SMT C1100 (ezetromid) (ClinicalTrials) foi excluído, pois seu desenvolvimento clínico foi descontinuado devido aos resultados insatisfatórios de eficácia clínica (89).

Dessa forma, a análise para a combinação das três bases resultou na identificação de 15 medicamentos potenciais para a Distrofia Muscular de Duchenne (Tabela 9).

5.1.1.1.6 Painel dos fármacos identificados

Identificaram-se 42 fármacos para as cinco doenças. A maior parte deles (36%) encontrava-se em fase 1 ou 1/2, com pouca diferença com relação aos que estavam em fase 2 (33%). Oito dos medicamentos potenciais (19%) situavam-se em fase 3 de pesquisa clínica (Figura 13).

Figura 13 - Proporção de fármacos identificados por fase de desenvolvimento.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Esses achados demonstram um cenário ativo de pesquisas, mesmo considerando a baixa frequência de ocorrência dessas enfermidades na população global, corroborando a hipótese de que o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras é um campo em expansão (90–92). Apesar de não ter sido possível correlacionar as cargas das doenças estudadas (*burden of disease*) com o número de estudos clínicos e potenciais fármacos por insuficiência de dados da literatura, Packer e colaboradores asseveram que a inovação em saúde é dirigida por outros fatores (93).

Nesse contexto, podem-se destacar fatores que podem estar relacionados à referida expansão, como a existência de incentivos fiscais e atalhos regulatórios para o registro de drogas órfãs – sobremaneira na Europa e EUA (27) –, maior conhecimento genético e fisiopatológico das doenças raras (13,92,94), avanços nas tecnologias de produção e de diagnóstico (92), além de questões mercadológicas (27,95).

Três dos medicamentos identificados são registrados no FDA ou EMA, mas ainda não têm registro na Anvisa: ravulizumabe para HPN (FDA 2018), migalastate para DF (FDA 2018; EMA 2016) e eteplirsen (FDA 2016) para DMD (Figura 13) (26,64).

A existência desses medicamentos registrados fora do país traz a possibilidade de serem prescritos por médicos e requeridos judicialmente, se é que isso já não esteja ocorrendo.

O cemdisiran, o ravulizumabe e o nomacopan foram comuns à HPN e à SHUa (contabilizados separadamente para cada uma delas). Isso era esperado, dado que ambas são mediadas por hiperativação do sistema do complemento (96).

Notavelmente, 45% dos medicamentos identificados correspondem a essas duas indicações clínicas, ratificando a denominada era de “renascimento” das terapias direcionadas ao sistema complemento, com a promessa de uma nova geração de tratamentos farmacológicos (91,94–96).

Outro ponto relevante é que 12 dos potenciais medicamentos identificados para HPN e SHUa estão em fases 2 e 3 clínicas, fato congruente ao reportado por outros pesquisadores: um número significativo de drogas dirigidas ao sistema complemento tem alcançado tais fases de desenvolvimento (95).

Além disso, tem aumentado o número de pesquisas para indicações fora do espectro das doenças raras, mas cujos mecanismos fisiopatológicos são subjacentes ao sistema complemento, tais como a Doença de Alzheimer e complicações pós-transplante (95). Essas questões despertam para o potencial de uso *off-label* desses medicamentos.

Com exceção da Doença de Fabry, existem no horizonte das doenças analisadas candidatos a medicamentos baseados em terapia gênica (Tabela 10). O observado pode ser reflexo do progresso das técnicas de análise do genoma humano, da transferência de genes com a utilização de vetores virais, além de tecnologias gênicas “disruptivas”, tais como RNA de interferência e oligonucleotídeos *antisense* (92).

A DMD apresentou o maior número de fármacos identificados, totalizando 15, dentre eles dois em fase 3 (casimersen e tamoxifeno), além do golodirsén, em pré-registro no FDA. É marcante que os potenciais medicamentos para a doença se baseiam em terapia gênica, principalmente em terapia *antisense* (Tabela 10).

Tais fármacos “saltam” éxons específicos do pré-RNA_m do gene da distrofina, restaurando a estrutura de leitura, o que resulta na síntese de distrofina truncada, porém mais funcional que a distrofina naturalmente produzida em pacientes com DMD (97). Outros trabalhos já haviam relatado essa mesma tendência de desenvolvimento de terapias *antisense* para a doença (97–99). Os éxons-alvo (43, 45 ou 51) dos fármacos em desenvolvimento apontados, seriam teoricamente aplicáveis a cerca de 25% dos pacientes com DMD (100).

Tabela 10 - Potenciais medicamentos para HPN, SHUa, MPS6 e DMD baseados em terapia gênica apontados pelo estudo.

Medicamento	Modo de ação (67)	Indicação
Cemdisiran	Silenciador gênico (RNA de interferência)	HPN e SHUa
AV2/8.TBG.hARSB	Vetor viral adeno-associado expressando o gene da enzima arilsulfatase B	MPS6
Casimersen	Oligômero <i>antisense</i>	
DS-5141b	Oligômero <i>antisense</i>	
Eteplirsen	Oligômero <i>antisense</i> ^{**}	
Golodirsen	Oligômero <i>antisense</i> ^{***}	
Suvordisen	Oligômero <i>antisense</i> ^{**}	
SRP-5051	Oligômero <i>antisense</i> ^{***}	
Viltolarsen (NS-065/NCNP-01)	Oligômero <i>antisense</i> ^{***}	
ISIS-107248	Oligômero <i>antisense</i>	
SGT-001	Vetor adenovírus-associado, expressando o gene microdistrofina 5	DMD
SRP-9001	Vetor adenovírus-associado	
rAAV1.CMV.huFolistatina344	Vetor adenovírus-associado (citomegalovírus), expressando o variante FS-344 do gene da folistatina	
rAAVrh74.MCK.GALGT2	Vetor adenovírus-associado (rhesus), expressando o gene GALGT2	
rAAVrh74.MCK.micro-distrofina	Vetor adenovírus-associado (rhesus), expressando o gene da microdistrofina	

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda: Dirigido ao exon 45⁻, 51⁻ ou 53⁻ do gene da distrofina.

Outra estratégia terapêutica em avanço para DMD confirmada por este trabalho e revelada por outros pesquisadores (98,99) são as terapias gênicas baseadas na introdução

de genes nas células musculares por meio de adenovírus (Tabela 10). Uma vantagem desse tipo de tratamento é que seria hipoteticamente aplicável a todos os pacientes, independentemente do traço mutante no gene da distrofina (98).

A MPS6 apresentou o menor número de fármacos identificados, sendo o odiparcil, pertencente à categoria das *small-molecule drug* (SMD), de baixo peso molecular, e o AAV2/8.TBG.hARSB (terapia gênica).

Para a DF foram identificados potenciais medicamentos com diferentes mecanismos de ação: lucerastate (inibidor de glicosilceramida sintase, SMD), migalastate (chaperona, SMD), moss-aGAL (terapia de reposição enzimática), pegunigalsidase alfa (terapia de reposição enzimática), venglustate (terapia de redução de substrato, SMD) e RVX000222 (terapia de redução do substrato, SMD).

O estado atual de pesquisa e desenvolvimento de fármacos para as doenças lisossomais, como a MPS6 e a DF, engloba as chaperonas, as terapias de redução de substrato, as terapias de reposição enzimática e as terapias gênicas (101). Os achados confirmam essas linhas de desenvolvimento, inclusive o alcance de fases avançadas para o migalastate (registrado no FDA e EMA) e para o lucerastate (em fase 3 de pesquisa clínica).

Uma importante limitação dos medicamentos atualmente disponíveis para as doenças lisossomais é em alcançar órgãos como o cérebro, coração, olhos e tecido conectivo, sendo aventada a potencialidade das SMDs (101). Observou-se claramente a tendência de pesquisa com princípios ativos dessa categoria, correspondendo a cinco dos oito fármacos identificados para MPS6 e DF.

Foram localizados dois casos de reposição farmacológica, ambos financiados por hospitais universitários (Tabela 11). A reposição, ou reposicionamento farmacológico – em que medicamentos com registro para outras indicações terapêuticas ou drogas experimentais são investigados para indicações fora de sua indicação original – tem sido apontada como um dos principais caminhos para o desenvolvimento de fármacos para doenças raras com custos mais acessíveis.

Tabela 11 - Casos de reposição farmacológica dentre os potenciais medicamentos identificados.

Princípio ativo	Nova indicação em estudo	Financiamento
Sirolimo + varfarina	HPN	Hospital universitário, China (102)
Tamoxifeno	DMD	Hospitais universitários, Suíça e Israel (103,104)

Fonte: Elaborado pelo autor.

A detenção de direitos de propriedade intelectual de medicamentos no âmbito da reposição farmacológica por organizações sem fins lucrativos poderia facilitar o acesso dos pacientes com doenças raras a tratamento farmacológico (105). O observado neste estudo mostra claramente o envolvimento de entidades de ensino conduzindo pesquisas de reposição farmacológica (Tabela 11). A questão do custo do eculizumabe é expressa dentre os pontos motivadores para o estudo clínico do sirolimo + varfarina para pacientes com HPN, desenvolvido pelo hospital universitário chinês (102).

No horizonte há candidatos a biossimilares, tendo sido localizados três do eculizumabe para HPN e quatro para SHUa, além de dois da betalgasidase para DF. Todos esses potenciais biossimilares estão sendo desenvolvidos por grandes companhias farmacêuticas. Esses achados sugerem que o mercado de biossimilares voltados às doenças raras tem sido atrativo às indústrias farmacêuticas, tanto pelo alto valor atrelado aos tratamentos quanto pelo potencial de entrada em regiões em que o preço do medicamento de marca é impeditivo (106).

Não se detectaram, considerando os critérios adotados no estudo, biossimilares para a alfagasidase (DF), galsulfase (MPS6) e atalureno (DMD). Possíveis explicações para não ter sido verificado candidato a biossimilar da galsulfase é que a expiração de sua proteção patentária na Europa é estimada apenas para 2019, além de que seu mercado potencial é considerado modesto, avaliado em cerca de um bilhão de euros (106). Quanto à alfagasidase e ao atalureno, podem-se pensar, além de questões relacionadas a patentes e potencial de mercado, na não inclusão, no recorte deste estudo, de medicamentos em fase de desenvolvimento pré-clínico.

Apesar da potencial redução de custos e expansão do acesso de pacientes a tratamento farmacológico, é importante destacar que a possível chegada de biossimilares para doenças raras ao Brasil, assim como em outras regiões do mundo, possa ser marcado por resistência de prescritores, associações médicas (106), pacientes e seus cuidadores. Há inclusive, a possibilidade de que sejam vistos como um subconjunto distinto de biossimilares, como já apontado na literatura (106,107). Para driblar tal questão, a

educação (106) das partes interessadas pode ter efeito substancial na aceitação desses medicamentos e no sistema de saúde brasileiro.

Ainda nesse contexto, a questão da intercambialidade entre medicamentos referência e biossimilares – comum também às doenças não-raras –, permanece sem respostas (108) e pode representar um entrave a sua adequada difusão no país. No âmbito do SUS, a ausência da designação de intercambialidade é apontada como limitadora da economia pretendida por esses medicamentos. Além disso, são assinalados como “desafios regulatórios” do SUS o registro e a incorporação desses medicamentos (109).

Com relação ao processo de identificação, é possível afirmar que as três bases utilizadas se mostraram complementares, sendo que o ClinicalTrials.gov foi capaz de apontar 78,5% dos potenciais medicamentos.

Considerando os oito principais critérios para se avaliar as fontes de identificação de MHT – cobertura (percentual aproximado de informação relevante), qualidade (confiável, precisa e objetiva), eficiência (tempo estimado para identificar uma tecnologia de saúde potencialmente significativa ou informações relevantes), acessibilidade das informações, frequência de atualizações, custo (para assinatura ou registro), memória (arquivo) e detalhes de contato para obter mais informações (110,111)–, o ClinicalTrials.gov se destaca pela cobertura, qualidade acessibilidade das informações, custo (é gratuito) e memória. Por sua vez, a eficiência, frequência de atualizações e qualidade foram as características maior destaque quanto ao Integrity e o Cortellis.

Ao se realizar as análises para obter as listas finais de medicamentos identificados, foi necessário utilizar fontes não convencionais (conforme abordado na seção de métodos), para determinar se as tecnologias identificadas estavam ou não em desenvolvimento ativo para as indicações clínicas estudadas, verificar os códigos descritores dos princípios ativos e também determinar a fase de desenvolvimento clínico, em consonância com o que fora relatado por outros trabalhos de MHT (112,113).

5.1.1.2 Parte B – Filtragem de medicamentos potenciais para Síndrome Hemolítico Urêmica atípica

Em decorrência da definição de que se faria a avaliação aprofundada para uma doença, realizou-se a filtragem dos medicamentos identificados para SHUa. Ela ficou, juntamente com a HPN, no primeiro lugar de gastos.

Porém, foi localizado o artigo científico “*Expanding Complement Therapeutics for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*” (114), que apresenta e analisa os novos potenciais medicamentos para doença. Assim, elegeu-se a SHUa para se fazer a avaliação aprofundada de MHT.

Para definir quais medicamentos constariam na avaliação, realizou-se a filtragem dos seis potenciais medicamentos identificados para a doença na etapa II (ravulizumabe, nomacopan, narsoplimabe, cemdisiran, avacopan e zilucloplan). A aplicação do critério “horizonte de tempo” resultou na exclusão do zilucloplan, pois está em fase 1 de pesquisa clínica.

A categorização dos fármacos remanescentes pelo instrumento de Ward (2014) adaptado, utilizando-se o eculizumabe como referencial, revelou que o narsoplimabe, o cemdisiran e o avacopan possuem grau alto de inovação. O ravulizumabe e o nomacopan foram classificados com grau moderado (Tabela 12). Assim, a posterior aplicação do critério “grau geral de inovação”, resultou na inclusão desses cinco potenciais medicamentos na avaliação aprofundada.

O ravulizumabe e o nomacopan foram classificados com grau moderado pois apesar de apresentarem como utilidades clínicas, assim como os outros três medicamentos, potencial melhora no tratamento de uma condição sem tratamento consistentemente satisfatório e tratamento mais conveniente, mostraram propriedades moderadamente inovadoras: estruturas novas com potencial vantagem terapêutica (91,115).

O percentual de medicamentos classificados como altamente inovadores (60%) é superior daqueles relatados em outros trabalhos, 17,6% (25) e 25,9% (70). Os valores também diferem quanto aos moderadamente inovadores, 40% contra 21,4% (25) e 55,9% (70). Isso pode ser explicado porque foram utilizados instrumentos de categorização diferentes e esses outros trabalhos não focavam apenas medicamentos para doenças raras, englobando amplo espectro de doenças. Outros pontos importantes é que analisaram conjuntos maiores de dados, respectivamente $n=159$ e $n = 290$ medicamentos, além de recortes temporais diferentes.

Apesar do manual da EuroScan sugerir o grau de inovação como um dos critérios de filtragem possíveis, ele pondera que pode ser difícil realizar essa previsão e não orienta com seria fazer na prática essa apreciação (47).

O instrumento de categorização proposto por este trabalho mostrou-se uma forma mais objetiva de estimar o grau de inovação de fármacos, sendo que alguns trabalhos de

MHT contaram com a opinião de especialistas ou não relataram a forma como realizaram a categorização (60,116,117).

A agregação da “nova aplicação de um composto existente” como propriedade altamente inovadora ao instrumento proposto pode ser de grande valia ao se analisar medicamentos potenciais para doenças raras, tendo em vista os casos de reposição farmacológica vistos ao longo do processo de identificação (Etapa II – Parte A).

É necessário salientar que originalmente o instrumento de Ward (2014) foi aplicado a medicamentos já registrados (70), e que seu uso para medicamentos em desenvolvimento deve ser encarado com cautela, dada a fragilidade e incertezas das informações utilizadas para alimentar o instrumento.

Entretanto, ele pode auxiliar o processo de filtragem em situações em que a mobilização de especialistas na área de estudo pode ser inviável por diversos motivos, tais como indisponibilidade de tempo, questões logísticas e financeiras, barreiras de idioma, entre outros. Isso pode ser ainda mais relevante para Sistemas de MHT em construção e para aqueles com equipes pequenas.

Entretanto, ele pode auxiliar o processo de filtragem em situações em que a mobilização de especialistas na área de estudo pode ser inviável por diversos motivos, tais como indisponibilidade de tempo, questões logísticas e financeiras, barreiras de idioma, entre outros. Isso pode ser ainda mais relevante para Sistemas de MHT em construção e para aqueles com equipes pequenas.

Tabela 12 - Categorização dos medicamentos potenciais para SHUa quanto ao grau geral de inovação, de acordo com a aplicação do instrumento adaptado de Ward et al. (2014).

Medicamento	Mecanismo de ação	Via de administração	Entidade	Características relacionadas à utilidade clínica	Natureza da inovação	Grau geral de inovação
Ravulizumabe (ALXN1210)	Inibição do fator C5 do complemento (118)	Intravenosa (119,120)	Anticorpo monoclonal (118)		Propriedade moderadamente inovadora: nova estrutura que confere potencial vantagem terapêutica (o intervalo de dose poderia ser estendido a 8 semanas) (91)	Moderado
Nomacopan (coversin; rVA576)	Inibição do fator C5 do complemento e de leucotrieno B4 (91)	Subcutânea (121)	Proteína recombinante (122)	- Potencial melhora no tratamento de uma condição sem tratamento consistentemente satisfatório - Tratamento mais conveniente	Propriedade moderadamente inovadora que confere potencial vantagem terapêutica: proteína de baixo peso molecular (115)	Moderado
Narsoplimabe (OMS721)	Anti-MASP2 (<i>Mannan-Binding Lectin Serine Protease 2</i>) (123)	Intravenosa (indução) e subcutânea (manutenção) (124)	Anticorpo monoclonal (123)		Propriedade altamente inovadora: novo alvo (anti-MASP2) (123)	Alto

(Continua)

Medicamento	Mecanismo de ação	Via de administração	Entidade	Características relacionadas à utilidade clínica	Natureza da inovação	Grau geral de inovação (Continuação)
Cemdisiran (ALN-CC5)	Inibição da síntese de C5 pelo fígado (91)	Subcutânea (82)	RNA de interferência hepatócito-dirigido (82)		Propriedade altamente inovadora: novo alvo (91)	Alto
Avacopan	Antagonista de receptor 1 de C5a (C5aR1) (91)	Oral (67,80)	<i>Small-molecule drug</i> (125)		Propriedade altamente inovadora: novo alvo (subtipo específico de receptor de C5) (91)	Alto

Fonte: Elaborado pelo autor.

**ETAPA III – AVALIAÇÃO APROFUNDADA DOS MEDICAMENTOS
POTENCIAIS PARA SÍNDROME HEMOLÍTICO URÊMICA ATÍPICA**

RESULTADOS E DISCUSSÃO

6 Etapa III – Avaliação aprofundada dos medicamentos potenciais para Síndrome Hemolítico Urêmica atípica

Nesta seção é apresentada a avaliação aprofundada dos medicamentos que estão no horizonte tecnológico da SHUa, demonstrando a aplicação da metodologia como abordagem para coleta e síntese de informações.

A avaliação aborda aspectos relacionados às características da doença, tratamentos usuais e necessidades clínicas não atendidas, síntese das evidências de eficácia e segurança dos medicamentos potenciais e estimativas de impacto dessas tecnologias no cuidado aos pacientes, serviços de saúde e SUS, considerando a hipótese de que obtenham registro sanitário.

Por fim, apresentam-se a consolidação dos resultados e discussão desta etapa no tópico “6.3 Panorama dos medicamentos em desenvolvimento clínico para Síndrome Hemolítico Urêmica e discussão”.

6.1 Resultados e discussão

6.1.1 Avaliação aprofundada

6.1.1.1 A doença, manifestações clínicas, dados epidemiológicos, fisiopatologia e diagnóstico

A Síndrome Hemolítico-Urêmica é uma doença grave caracterizada pela tríade doença renal aguda, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, e situa-se num conjunto maior de agravos, as microangiopatias trombóticas (MAT). É categorizada em Síndrome Hemolítico-Urêmica por *Escherichia coli* produtora de Shiga-toxina (STEC-SHU) e Síndrome Hemolítico-Urêmica atípica (SHUa) (126).

Por sua vez, a SHUa é uma doença ultra-rara, causada por anormalidades genéticas ou adquiridas nas proteínas ativadoras ou reguladoras da cascata do sistema complemento (cerca de 50% dos casos) (127), ou por outras causas, como medicamentos, drogas, câncer, doenças autoimunes, transplantes e gravidez (128). Além disso, a presença de auto-anticorpos contra domínios funcionais do fator H do complemento (FH) está presente em cerca de 10% dos pacientes (94).

Os termos “SHUa primária” e “SHUa secundária” tem sido utilizadas, sendo que a primeira se refere aos casos em que há forte suspeita clínica do envolvimento da via alternativa do complemento na gênese da doença (127).

No mundo, a incidência estimada da SHUa é de 0,5 por milhão de pessoas por ano (127), enquanto que a estimativa de prevalência é de 2 casos por milhão de adultos e de 3,3 por milhão de crianças (129). No Brasil, os casos em adultos no ano de 2019 estariam entre 227 e 462, e o número de crianças com SHUa seria de 340 a 693 (130). O Registro Brasileiro de SHUa, ainda sem dados públicos disponíveis (131), poderá trazer uma estimativa mais precisa das características epidemiológicas da doença no país.

A manifestação clínica mais comum da SHUa é a deterioração da função renal, que culmina com a necessidade de diálise na maior parte dos pacientes (127). Cerca de 10 a 20% dos pacientes apresentam manifestações extra-renais (128), tais como irritabilidade, convulsões, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, coma, pancreatite e diarreia (126–128).

O diagnóstico da SHUa se dá pela confirmação de MAT pela demonstração bioquímica e hematológica de anemia hemolítica microangiopática, com presença de anemia, alto nível de lactato desidrogenase (LDH), níveis reduzidos de haptoglobina; presença de esquizócitos no sangue periférico e trombocitopenia (126,132). Além disso, devem-se pesquisar por Shiga-toxina nas fezes para confirmar ou excluir STEC-SHU, determinar a atividade de ADAMTS13, para avaliar se é púrpura trombocitopênica trombótica, ou ainda verificar se é SHUa por outras causas (infecções bacterianas ou virais, tumores e medicamentos, por exemplo) (126).

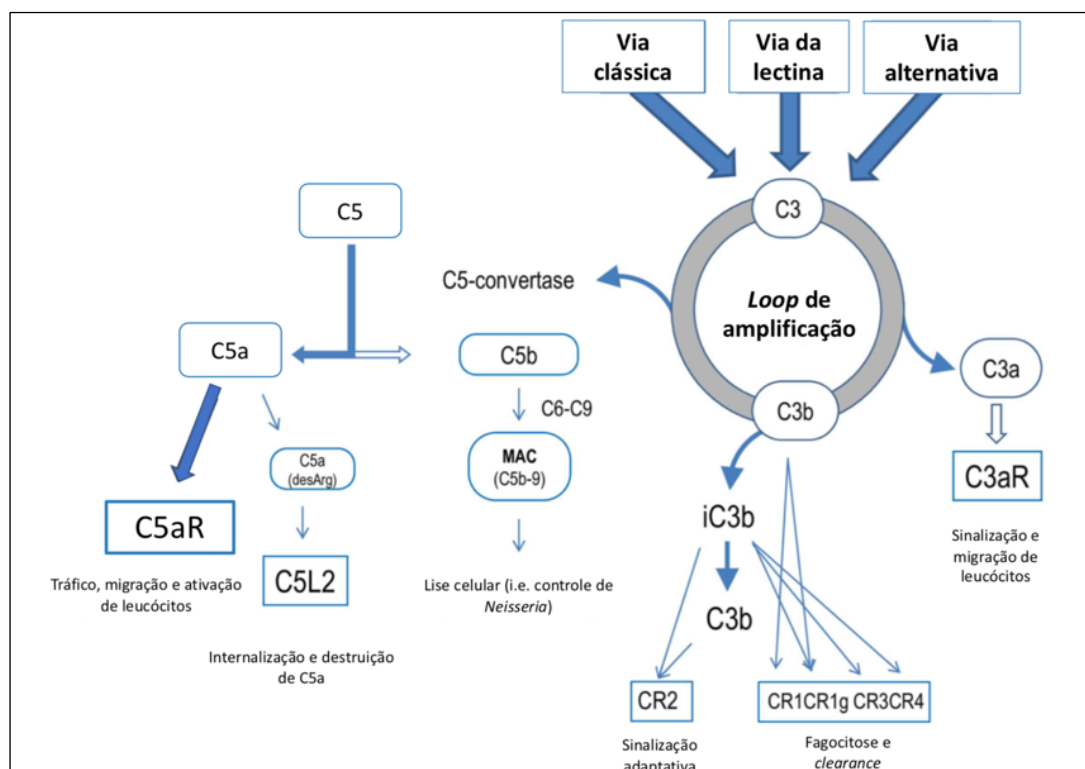
Na ausência de causas secundárias, indica-se realizar estudo genético e imunológico das proteínas envolvidas da via alternativa do complemento, tais como: níveis de C3, C4, C5 e fator B; níveis das proteínas reguladoras do complemento fator H, fator I, CD46 e properdina; níveis dos derivados de clivagem das proteínas do complemento (C3c, C3d, Bb, C5b-9) (126). Porém, um teste diagnóstico definitivo para SHUa ainda não existe, e os exames genéticos para avaliação de mutações genéticas que levam à ativação exacerbada da via alternativa do complemento são caras e os resultados demoram a ficar prontos (133).

O dano endotelial é o ponto de partida para a patogênese da SHUa, que é provocado pelo complexo de ataque à membrana (MAC) na superfície das células endoteliais, como decorrência da ativação descontrolada da via alternativa do complemento (128,128,134) (Figura 14). O dano endotelial ocasiona a agregação

plaquetária e a formação de microtrombos. Os microtrombos obstruem a luz vascular resultando em isquemia tecidual. Ao passar pelos trombos plaquetários, as hemácias sofrem lesão, acarretando em anemia hemolítica microangiopática mecanicamente induzida.

Assim, na SHUa mediada pelo sistema complemento, o *loop* de amplificação está usualmente hiperativado, o que ocasiona o dano endotelial (Figura 14) (94).

Figura 14 - Vias de ativação do sistema complemento.



Fonte: Adaptado de Bekker et al. (125).

Legenda: A ativação da cascata do complemento pelas vias clássica, da lectina ou alternativa, leva à formação de C3a, C3b, C5b-9 (complexo terminal do complemento) e C5a. No *loop* de amplificação, C3 é clivado em C3a e C3b. C3a liga-se ao receptor C3aR e C3b auxilia na fagocitose e *clearance* de imunocomplexos. A C5 convertase cliva C5 em C5a e C5b. C5b une-se a aos componentes C6, C7, C8 e C9 para formar o complexo de ataque à membrana (MAC), tipicamente na superfície de bactérias patogênicas. C5aR é um receptor que se expressa em células do sistema imunológico inato (e.g. neutrófilos), ao qual se liga a molécula pró-inflamatória C5a (125).

6.1.1.2 Tratamento e necessidades clínicas não atendidas

O tratamento baseava-se na plasmaterapia (plasmaférese ou infusão de plasma fresco), terapia renal substitutiva e no transplante renal (126). Em 2011 foi aprovado o uso do eculizumabe para SHUa. O medicamento foi registrado inicialmente em 2007 nos

EUA e na Europa, para o tratamento da HPN. No Brasil, o medicamento foi registrado somente em março de 2017, mas já era obtido por via judicial antes do registro (135).

A incorporação do medicamento no SUS pela Conitec foi analisada em julho de 2019, e a recomendação preliminar foi desfavorável, por incertezas sobre a eficácia, alta frequência de reações adversas graves, dificuldades de diagnóstico e o elevado impacto orçamentário (130). A recomendação pode mudar no retorno da matéria à deliberação pelo colegiado, depois da Consulta Pública.

O eculizumabe é um anticorpo monoclonal IgG2 que se liga ao fator C5 do complemento, impedindo sua clivagem pela C5 convertase e subsequente formação de MAC (ou C5b-9). O aumento da suscetibilidade dos pacientes à infecção meningocócica é uma das principais questões de segurança do medicamento, sendo necessária imunoprofilaxia ou antibioticoterapia prévia ao tratamento (136).

A maioria dos pacientes progredia para doença renal crônica terminal em cerca de dois anos a partir da manifestação dos sintomas antes do advento do eculizumabe (127). Entretanto, as desvantagens do medicamento incluem: alto custo (acima de R\$ 1.865.000/paciente/ano) (137), alta dose, necessidade de infusão intravenosa a cada duas semanas em hospital e sintomas de revascularização quando os níveis de C5 aumentam, como por exemplo, em episódios agudos da doença (94).

Além disso, há subgrupos de pacientes que não respondem ao tratamento com o medicamento (138). Foi reportada falha no tratamento em paciente com variações no gene DKGE, o qual não é relacionado ao sistema complemento (139). Em pacientes com deficiência de fator I, frequentemente relacionada a casos de SHUa, o eculizumabe resultou em remissão apenas parcial da doença (140).

A duração do tratamento (126,127,138) e a dose de eculizumabe (126) são pontos controversos para o tratamento da SHUa, e não há evidência o suficiente para embasar seu uso crônico (127). Em pelo menos alguns pacientes, o uso do medicamento poderia ser suspenso após remissão completa da doença (141).

6.1.1.3 Medicamentos no horizonte tecnológico

Estão no horizonte da SHUa cinco potenciais medicamentos ravulizumabe, nomacopan, narsoplimabe, cemdisiran e avacopan. A seguir, são apresentadas as evidências disponíveis, características farmacológicas e predições de impacto dessas tecnologias.

As principais características e resultados dos estudos de eficácia dos potenciais medicamentos para SHUa, são apresentados na tabela 13.

6.1.1.3.1 Ravulizumabe (ALXN1210)

6.1.1.3.1.1 Características, via de administração e fase de desenvolvimento clínico

O ravulizumabe é um anticorpo monoclonal anti-C5 cuja sequência de aminoácidos é altamente relacionada àquela do eculizumabe, mas com maior tempo de meia-vida e duração do efeito de inibição do complemento (118,142). Para prolongar o tempo de meia-vida, duas estratégias principais foram utilizadas: redução do fenômeno *target-mediated drug disposition* (TMDD) – no qual o medicamento se liga ao sítio farmacológico com alta afinidade (143) – e melhora da reciclagem mediada pelo receptor neonatal Fc (FcRn) (142).

O medicamento está em fase 3 de pesquisa para SHUa em dois estudos, o NCT02949128 e o NCT03131219, em que a via de administração é intravenosa (119,120,144).

6.1.1.3.2 Estudos clínicos de eficácia

O NCT02949128 – *Single arm study of ALXN1210 in complement inhibitor treatment-naive adult and adolescent patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)*, está em andamento, é aberto, multicêntrico, de braço único. Tem o objetivo de avaliar a eficácia do ravulizumabe em controlar a atividade da doença (119) em 56 pacientes a partir de 18 anos de idade que não tenham sido expostos a outros agentes inibidores do sistema complemento (144).

Constitui-se de três etapas, compreendendo sete dias de triagem, um período de avaliação inicial de 26 semanas, além de um período de extensão de até dois anos, que ainda está em curso (144).

No período de avaliação inicial, foram administradas por via intravenosa uma dose inicial (dia 1) e doses de manutenção (uma no dia 15 e uma a cada oito semanas) de ravulizumabe, de acordo com o peso corporal dos pacientes: ≥ 40 a < 60 kg, 2400 mg

(inicial) e 3000 mg (manutenção); ≥ 60 a <100 kg, 2700 mg (inicial) e 3300 mg (manutenção); ≥ 100 kg, 3000 mg (inicial) e 3600 mg (manutenção) (119,144).

A previsão de conclusão é novembro de 2020, mas resultados parciais foram divulgados em janeiro de 2019 pela companhia farmacêutica responsável. Considerou-se como desfecho primário a resposta completa de normalização da microangiopatia trombótica (MAT) durante o período inicial de avaliação, considerada como a normalização dos níveis de plaquetas e de lactato desidrogenase (LDH) e uma melhora maior ou igual a 25% da creatinina sérica com relação à linha de base. Para os pacientes em diálise no recrutamento, considerou-se como linha de base o ponto em que saíram da diálise (144).

Para se considerar que um paciente apresentou resposta completa de normalização da MAT, o paciente deveria alcançar os três critérios (nível de plaquetas, LDH e creatinina) ao mesmo tempo pelo menos uma vez. Além disso, cada um dos critérios deveria ser alcançado por pelo menos 28 dias consecutivos. Definiu-se como inibição completa de C5 níveis inferiores a $0,5 \mu\text{g/mL}$ deste parâmetro (144).

Dentre os desfechos secundários, estão resposta MAT ao longo do tempo, mudança com relação à linha de base da taxa de filtração glomerular estimada (eGRF), do estágio da doença renal crônica e da qualidade de vida (119).

Assim, 53,6% dos pacientes (95% IC [39,6%, 67,5%]) apresentaram resposta completa de normalização da MAT; 83,9% (95% IC [73,4%, 94,4%]) demonstraram normalização da contagem de plaquetas (diminuição da trombocitopenia); 76,8% (95% IC [64,8%, 88,7%]) manifestaram redução do nível de LDH (redução da hemólise) e 58,9% (95% IC [45,2%, 72,7%]) tiveram melhora da função renal (144).

Relatou-se ainda que o medicamento foi capaz de inibir C5 de forma imediata, completa e sustentada durante os intervalos de dose, mas os valores relacionados à afirmação não foram apresentados (144).

Com relação aos resultados preliminares de segurança, os eventos adversos mais frequentes foram dor de cabeça, diarreia e vômito. Os eventos adversos graves mais frequentes foram pneumonia e hipertensão, que não foram classificados pelos pesquisadores responsáveis como relacionados ao tratamento com o ravulizumabe. Entretanto, quatro pacientes que cursaram com eventos adversos graves morreram. Nenhum paciente desenvolveu infecção meningocócica. (144). Não foi localizado o número de eventos adversos graves, assim como a quantidade de pacientes que cursaram com eventos adversos ao longo do estudo.

O NCT03131219 – *Study of ALXN1210 in children and adolescents with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)*, está em andamento e recrutando participantes. É aberto, multicêntrico, de braço único e tem como propósito avaliar a eficácia do medicamento em controlar a atividade da doença em crianças e adolescentes (120).

Está estruturado em duas coortes (n=28), a primeira composta por pacientes com menos de 18 anos de idade. A segunda inclui pacientes de 12 a 18 anos, que tenham utilizado eculizumabe durante pelo menos 90 dias antes do período de triagem para o estudo e que apresentem evidência clínica de resposta ao tratamento (parâmetros de MAT estáveis na triagem) (120).

O esquema posológico consiste numa dose inicial de ravulizumabe (dia 1) e doses de manutenção (uma no dia 15 e uma a cada oito semanas), por via intravenosa, conforme o peso corpóreo dos pacientes. A descrição do estudo não apresenta detalhes de dose (120).

O desfecho primário é a resposta completa de normalização da MAT; considerada como a proporção de pacientes que alcançarem a resposta MAT completa (normalização dos parâmetros hematológicos e melhora $\geq 25\%$ na creatinina sérica entre a linha de base e o dia 183). A previsão de conclusão do estudo é novembro de 2022. Não foram localizados resultados interinos (120).

6.1.1.3.2.1 Perspectivas do impacto

O ravulizumabe não é registrado para SHUa em nenhum país (145), mas foi concedida pelo FDA designação de droga órfã para essa indicação em outubro de 2017. O medicamento é registrado para HPN desde dezembro de 2018 nos EUA, com o nome fantasia Ultomiris® (26).

Não foram localizadas informações sobre quando o fabricante planeja solicitar o registro do medicamento para SHUa. Porém, a previsão de conclusão dos estudos de fase 3 descritos nesse trabalho são 2020 e 2022 (119,120), o que pode indicar que o ravulizumabe está num horizonte de tempo intermediário para SHUa.

Caso seja aprovado para SHUa, poderá ser uma nova opção terapêutica para o tratamento da doença em primeira linha (146). A administração a cada oito semanas, ao invés de a cada duas semanas na fase de manutenção, como no caso do tratamento com eculizumabe, representaria comodidade de dose aos pacientes. Entretanto, ambos exigem

administração em ambiente hospitalar, o que acarreta em gastos diretos, como prestação de serviços médicos e de enfermagem.

O preço do ravulizumabe nos EUA é muito próximo ao do eculizumabe, respectivamente, US\$6.307,46/injeção (10/mL) e US\$6.031,32/vial 30 mL (10mg/mL) (73). Por essa perspectiva, se o medicamento for registrado para SHUa e o preço se mantiver nesse patamar, o custo poderá continuar sendo uma barreira de acesso ao tratamento farmacológico, mesmo considerando uma frequência menor de doses de ravulizumabe. Os dois medicamentos são produzidos pela Alexion Pharmaceuticals.

Da mesma forma que o eculizumabe, a bula do ravulizumabe adverte sobre o risco de infecções meningocócicas graves e a necessidade dos usuários serem imunizados (147), o que indica que os gastos relacionados à imunização prévia aos tratamentos seriam mantidos mesmo com a aprovação do ravulizumabe.

O programa de desenvolvimento clínico inclui crianças e adolescentes (120). Assim, há potencial de que o ravulizumabe, assim como o eculizumabe, tenha indicação em bula para pacientes pediátricos. Isso é relevante, pois cerca de 60% dos casos manifestam-se em pessoas com menos de 18 anos de idade (134). É importante salientar que a bula do ravulizumabe, até o momento, tem indicação apenas para pacientes adultos com HPN (147).

6.1.1.3.3 Nomacopan (coversin; rVA576)

6.1.1.3.3.1 Características, via de administração e fase de desenvolvimento clínico

A coversin é uma proteína recombinante, derivada da proteína de ocorrência natural na saliva do carrapato *Ornithodoros moubata*, denominada OmCI. Essa proteína possui baixo peso molecular (17-kDa) e liga-se com alta afinidade ao componente C5 do complemento, prevenindo a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) (122,148). Também demonstra alta afinidade de ligação ao leucotrieno B4.

Embora seu mecanismo de ação não esteja completamente desvendado, há evidências de que se ligaria diretamente a C5, de forma a impedir a ligação com a C5 convertase ou permitiria a interação, mas bloquearia o sítio de clivagem de C5a. As vias clássica e alternativa de ativação do complemento seriam inibidas, prevenindo a geração

de C5a e MAC. Por outro lado, as funções de eliminação e opsonização dependentes de C3b do complemento são mantidas (149).

O fármaco está em fase 2 de desenvolvimento clínico para SHUa para ser administrado por via subcutânea (115).

6.1.1.3.3.2 Estudos clínicos de eficácia

Há dois estudos de eficácia em andamento com a coversin para a SHUa. O EudraCT 2017-000064-15 – A Phase 2, single arm study of Safety and Efficacy of Coversin in adult aHUS subjects e o estudo de fase 3 NCT03829449 – *rVA576 (Coversin) Long Term Safety and Efficacy Surveillance Study (CONSERVE)*.

O EudraCT 2017-000064-15 está em andamento e consiste num estudo aberto, de braço único, com estimativa de recrutar de 10 indivíduos. O objetivo principal é avaliar a eficácia e a segurança do medicamento em pacientes de ambos os sexos a partir de 18 anos de idade. O estudo também tem a finalidade de estabelecer a dose efetiva e o intervalo de dose do nomacopan em indivíduos com SHUa. São admitidos pacientes com uso prévio de eculizumabe e agentes experimentais que atuem diretamente no sistema complemento desde que há mais de dois meses e ao prazo correspondente a cinco meias-vidas, respectivamente, até a triagem. O desfecho primário é a proporção de participantes com contagem de plaquetas normal ($150 \times 10^9/L$), no dia 180 (150).

Presume-se que os pacientes que completarem esse ensaio clínico e desejarem seguir utilizando o nomacopan, serão alocados no estudo NCT03829449, de fase 3, cujo propósito é avaliar a segurança e eficácia do medicamento a longo prazo (4 anos) em pacientes com HPN e SHUa. Está em processo de recrutamento e está programado para ser concluído em 2025 (121).

Não foram localizados resultados destes dois estudos.

6.1.1.3.3.3 Perspectivas de impacto

O coversin não possui registro nem designação de droga órfã para essa indicação terapêutica. Se for registrado, poderá ser auto-administrado por via subcutânea uma vez ao dia, ao contrário do eculizumabe, administrado duas vezes ao mês por via intravenosa

(151). Esses aspectos ofereceriam comodidade ao paciente, podendo estimular a adesão terapêutica.

Há o potencial para que seja capaz de inibir C5 em pacientes com os polimorfismos heterozigóticos de C5 p.R885H e p.R885C, resistentes ao eculizumabe (122).

Está em desenvolvimento uma versão PASilada da coversin, a PAS-coversin (68-kDa), obtida por meio de processo de acoplamento com um polipeptídeo conformacionalmente desordenado de uma sequência definida de aminoácidos contendo Prolina, Alanina e Serina (PAS). A “pasilação” objetiva o aumento do volume molecular hidrodinâmico de OmCI além do tamanho de poro da membrana glomerular basal – assim como no processo de peguilação – o que pode aumentar o tempo de meia-vida da molécula (151,152), aumentar o tempo de meia-vida e reduzir a frequência de doses.

6.1.1.3.4 Narsoplimabe (OMS721)

6.1.1.3.4.1 Características, via de administração e fase de desenvolvimento clínico

É um anticorpo monoclonal humano que tem como alvo a serina protease associada à lectina ligante de manana (MASP-2) [*mannan-binding lectin-associated serine protease-2*].

Essa enzima é fundamental para a ativação do complemento pela via da lectina, cujo acionamento promove defesa contra patógenos e auto-células alteradas, como as células apoptóticas. A via das lectinas também parece estar relacionada a lesões teciduais por reperfusão isquêmica, tais como ocorrem no acidente vascular cerebral e ataque cardíaco (153).

O narsoplimabe se ligaria a MASP2, impedindo a hidrólise de C4 a C4a e C4b. A via clássica de ativação do complemento permaneceria preservada(123).

6.1.1.3.4.2 Estudos clínicos de eficácia

A atividade clínica, a segurança e a tolerabilidade do fármaco estão sendo testadas no estudo clínico de fase 2 NCT02222545 - *Safety and Efficacy Study of OMS721 in*

Patients With Thrombotic Microangiopathies (Tabela 13), em pacientes com microangiopatias trombóticas de três diferentes etiologias: SHUa, trombocitopenia trombótica e microangiopatia trombótica associada a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Também estão sendo avaliadas a farmacocinética, a farmacodinâmica e a imunogenicidade mediada por anticorpos dirigidos contra o medicamento [anti-drug antibodies response (ADAs)] (154).

A primeira parte desse estudo está concluída e consistiu num ensaio de escalonamento de dose em três coortes (baixa, média e alta dose) para definir o regime ótimo de dose (154). Uma dose semanal de narsoplimabe foi administrada por via intravenosa, por até quatro semanas. Os pacientes poderiam receber, adicionalmente, metade da dose do medicamento caso tivessem necessitado realizar terapia com plasma (155).

Na segunda parte, a dose estabelecida na primeira fase está sendo administrada a pacientes com SHUa (n=40) e indivíduos com as outras duas condições clínicas (n=40). Os pacientes que completarem esse estágio do estudo, e a critério dos pesquisadores responsáveis, poderão prosseguir usando o fármaco na terceira parte do ensaio clínico (154).

Resultados do estágio de escalonamento de dose foram disponibilizados pela companhia farmacêutica desenvolvedora. Na coorte de baixa dose, todos os pacientes (n=3) tinham SHUa. Considerando a linha de base, houve aumento na contagem de plaquetas de todos eles. A LDH permaneceu normal em um paciente e diminuiu marcadamente em outro, ficando próxima do limite de referência. Entretanto, permaneceu elevada no terceiro participante. Dois pacientes tiveram melhora no nível de haptoglobina, enquanto normalizou-se em outro (156).

Após a conclusão do período de uso do narsoplimabe na fase de escalonamento, houve recaída no quadro de um dos pacientes, que clinicamente aparentava não estar mais na fase aguda da doença. Relatou-se que ele saiu do estudo devido a uma reação adversa grave, uma resposta inflamatória localizada, frequentemente relacionada a infecções devidas a tratamento com medicamentos anti-TNF- α . Porém, a hipótese do evento adverso ter decorrido de infecção não foi confirmada, e foi considerada pelos investigadores responsáveis como possivelmente relacionada ao narsoplimabe (157).

Na coorte de dose média, dois pacientes tem SHUa (n=2) e o outro tem púrpura trombocitopênica trombótica. Os dois pacientes com SHUa apresentaram: normalização do número de plaquetas (aumento médio de 47%); diminuição média de 86% na

contagem média de esquizócitos (desapareceram em um dos pacientes); aumento médio de 71% nos níveis de haptoglobina; diminuição média de 5% nos níveis médios de LDH (permaneceram levemente aumentados com relação à faixa de normalidade nos dois pacientes). Esses dados referem-se a uma semana após a última dose (157).

A coorte de alta dose (n=3) não havia sido concluída quando os resultados preliminares foram disponibilizados. Assim, os seguintes dados referem-se ao primeiro paciente, que além de SHUa resistente à plasmaterapia, apresentava hepatite C, crioglobulinemia e linfoma. Ao longo do tratamento, o paciente deixou de necessitar de diálise e até uma semana após a última dose de narsoplimabe demonstrou: normalização da contagem de plaquetas (aumento de 63%); diminuição de 100% do número de esquizócitos; normalização do nível de haptoglobina; redução de 43% do LDH e diminuição de 24% nos níveis de creatinina (157).

Em março de 2017, resultados prévios do estágio de escalonamento de dose foram disponibilizados de forma agrupada para os sete pacientes com SHUa (n=1 responsivo à plasmaterapia). Com relação à linha de base, a mudança média da contagem de plaquetas foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), mas não se localizou o valor referente a essa medida (155).

Além disso, um paciente pode descontinuar a terapia renal substitutiva, e sua função renal seguiu estável até o final do uso do fármaco. Outro paciente, que era cronicamente dependente de terapia renal substitutiva e inelegível para transplante renal ficou estável ao longo do uso de narsoplimabe e posteriormente, foi considerado elegível para transplante (155).

Ainda com relação aos resultados agrupados para os sete pacientes com SHUa, reportaram-se cinco eventos adversos graves durante a etapa de escalonamento de dose, dentre eles um caso de orquite granulomatosa em paciente com história de infecção por *M. haemophilum*. Apenas esse evento adverso foi considerado pelos pesquisadores responsáveis como relacionado ao uso de narsoplimabe. Não foram localizados detalhes a respeito dos outros eventos adversos (157).

O fármaco está em fase 3 para a doença no ensaio NCT03205995 – *Safety and Efficacy Study of OMS721 in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome* (Tabela 13). É um estudo aberto, multicêntrico, com estimativa de inscrever 80 pacientes a partir de 12 anos de idade. Está recrutando pacientes e tem a finalidade de avaliar o efeito do narsoplimabe em pacientes responsivos e não-responsivos à terapia com plasma, além da farmacocinética, farmacodinâmica e imunogenicidade (124).

O estudo compreende as etapas de triagem, indução de tratamento, manutenção e seguimento. O esquema posológico consiste numa dose inicial intravenosa, seguida de injeções subcutâneas diárias. O desfecho primário será a mudança na contagem de plaquetas com relação à linha de base. Está recrutando pacientes e a previsão de término do estudo é fevereiro de 2020 (124).

6.1.1.3.4.3 Perspectivas de impacto

O narsoplimabe não possui registro em nenhum país (123), mas recebeu a condição de *Fast Track* pelo FDA para a indicação (26), o que pode facilitar seu processo de desenvolvimento e resultar num processo mais rápido de registro e chegada ao mercado (26). A companhia farmacêutica desenvolvedora está planejando a fase 3 em dose fixa da droga (157).

Os resultados preliminares de recuperação do quadro renal dos pacientes parecem promissores. Houve reversão na dependência de diálise em um paciente. Entretanto, o universo é ainda muito restrito e esses resultados precisam ser confirmados em estudos com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento.

O fármaco potencialmente poderá ser administrado por via subcutânea, o que poderia oferecer comodidade aos pacientes com relação ao eculizumabe. Além disso, a não necessidade de aplicação em ambiente hospitalar poderia ter impacto positivo nos serviços de saúde.

Outro aspecto que poderia ter impacto positivo no cuidado aos pacientes é que, por estar sendo testado em adolescentes, poderia representar uma alternativa para esse grupo específico, pois conforme abordado anteriormente, a doença parece manifestar-se com frequência maior em indivíduos com menos de 18 anos de idade (134).

6.1.1.3.5 Cemdisiran (ALN-CC5)

6.1.1.3.5.1 Características, via de administração e fase de desenvolvimento clínico

É um RNA de interferência (RNAi) que tem como alvo a inibição da síntese hepática de C5, por meio do silenciamento do C5 RNAm (158–160). O cemdisiran atuaria

na via terminal do complemento, resultando na inibição da formação e deposição de MAC (C5-b9) nas células endoteliais dos rins, o que poderia reduzir a ocorrência das lesões teciduais, características da doença, mediadas pelo complemento (160,161).

O fármaco foi testado em ensaio clínico de fase 1/2, randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, subdividido em três partes. As partes A e B consistiram em escalonamento de dose e alocou indivíduos saudáveis. A parte C testou o fármaco em pacientes com HPN em uso de eculizumabe (n = 3) ou virgens de tratamento com o medicamento (n = 3) (162).

Os resultados preliminares demonstraram 97,8% de efeito *knowdown* (KD) nos níveis séricos de C5 no dia 98 após dose única subcutânea de cemdisiran (Parte A, n = 5 voluntários sadios com dose de 900 mg) e 98,3% KD nos níveis séricos de C5 no dia 112 após 5 doses semanais do fármaco (Parte B, n = 3 pacientes com HPN com dose de 200 mg) (158).

Com relação à segurança, os resultados interinos indicaram a ocorrência de eventos adversos leves a moderados ao longo do estudo (158,159,163,164). Um dos pacientes apresentou hemólise durante episódio de infecção respiratória de vias aéreas, evento adverso classificado pelos responsáveis como moderadamente grave e não relacionado ao uso do cemdisiran (164). Relatou-se também aumento assintomático de grau 3 das transaminases hepáticas em paciente com HPN em uso concomitante de eculizumabe, ciclosporina e esteroides. Esse evento adverso foi considerado como possivelmente relacionado ao uso do medicamento (159).

6.1.1.3.5.2 Estudos clínicos de eficácia

A segurança e a eficácia do fármaco serão avaliadas no ensaio clínico NCT03999840 – *Eculizumab to Cemdisiran Switch in aHUS* (DANCE) (Tabela 13). É um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, ainda não recrutando participantes (161).

Os pacientes (n=12), em tratamento contínuo com eculizumabe, deixarão de usá-lo e passarão a receber uma dose mensal subcutânea de 600 mg de cemdisiran (ou placebo) até a semana 32. O ensaio está estruturado para ocorrer em três etapas: estudo

principal (32 semanas), seguimento de extensão (52 semanas) e seguimento de segurança (24 semanas) (161).

Antes da randomização, os pacientes serão estratificados pelo histórico de refratariedade da doença (após interrupção do uso de eculizumabe ou após um curso de plasmaterapia) (161).

O desfecho primário será a avaliação da mudança com relação à linha de base na ativação *ex vivo* do complemento em cultura de células endoteliais microvasculares da linhagem HMEC-1 (*Human Microvascular Endothelial Cells*) nas semanas 16, 32, 44, 60, 84 e 108 pós-randomização. A previsão de início do estudo é setembro de 2019 e de conclusão é dezembro de 2022 (161).

6.1.1.3.5.3 Perspectivas de impacto

O cemdisiran está sendo desenvolvido pela Alnylam Pharmaceuticals e não possui registro ou designação de droga órfã.

Dados os resultados de farmacocinética, há potencial para que as doses sejam aplicadas por via subcutânea mensalmente ou cada três semanas (158). Comparativamente ao eculizumabe, essa via de administração seria mais conveniente aos pacientes e ao serviço de saúde, além ter menores custos diretos, já que não requer aplicação em ambiente hospitalar.

O efeito *knockdown* na síntese hepática de C5 e inibição do sistema complemento em indivíduos saudáveis (163), além de normalização dos níveis de LDH por até cinco meses em pacientes com HPN em uso de eculizumabe ($n = 3$) (159), pode sugerir que a combinação dos dois fármacos seria possível. Teoricamente, a combinação poderia resultar numa diminuição da frequência e redução das doses de eculizumabe, com potencial melhor manejo da doença (159). Entretanto, é fundamental que esses resultados sejam confirmados em estudos que incluam pacientes com SHUa, tenham tamanho amostral maior, além de tempo de seguimento mais extenso.

No caso de tratamento em combinação ou mesmo em monoterapia, espera-se um elevado custo por paciente/ano com o cemdisiran, além de alto impacto para o sistema de saúde. O patisiran (Onpattro®), registrado no FDA e EMA para Polineuropatia Amiloidótica Familiar associada à transtirretina, e que também baseia-se em silenciamento gênico, tem o valor de cerca de US\$ 9.000 (2 mg/mL) nos EUA (73).

6.1.1.3.6 Avacopan (CCX-168)

6.1.1.3.6.1 Características, via de administração e fase de desenvolvimento clínico

O avacopan é um antagonista seletivo e competitivo do receptor de C5a (C5aR), de baixo peso molecular, classificado como uma SMD (125). O componente C5a promove processos pro-inflamatórios tais como a quimiotaxia e degranulação de neutrófilos, aumento da permeabilidade vascular, além da liberação de proteases lisossomais e radicais livres (125,165). Ao atuar em C5aR, o avacopan inibiria a ocorrência desses eventos.

Está sendo desenvolvido para administração por via oral e sua segurança e tolerabilidade foram testadas em um estudo de fase 1 (os autores não o cadastraram em base de registro de ensaios clínicos). O perfil farmacocinético e a farmacodinâmica também foram avaliados, mas como desfechos secundários (125).

Foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que consistiu numa etapa dose-única e em outra multi-dose. Participaram do estudo 48 voluntários sadios (n=47 caucasianos, n=1 asiático; n=24 mulheres, n=24 homens), dos quais oito não o completaram devido a demora entre o término da etapa dose única e o início da fase multi-dose. O avacopan foi administrado para cinco coortes (3:1) que receberam doses únicas de 1, 3, 10, 30, 100 mg ou placebo. Na fase de dose múltipla, os participantes receberam 1, 3 ou 10 mg de avacopan uma vez ao dia, ou 30 ou 50 mg do fármaco duas vezes ao dia, por sete dias (125).

Após administração por via oral, o fármaco foi absorvido rapidamente, atingindo pico de concentração plasmática de 1 a 2 horas e o platô plasmático foi observado após 3 a 4 dias de tratamento. Demonstrou-se que a dose de 30 mg duas vezes ao dia foi considerada razoável para ser testada em ensaios clínicos posteriores (125).

O avacopan foi bem tolerado pelos participantes do estudo. Os eventos adversos mais comuns foram: dor de cabeça (21% avacopan x 18% placebo), diarreia (7% avacopan x 9% placebo) e tontura (7% avacopan x 0% placebo). Não foram observados ou reportados eventos adversos graves.

6.1.1.3.6.2 Estudos clínicos de eficácia

Em pacientes com SHUa, o efeito do avacopan foi testado num ensaio clínico de fase 2, o NCT02464891 – *Complement Inhibition in aHUS Dialysis Patients (ACCESS)* (Tabela 13). Incluíram-se pacientes com ou sem anormalidades genéticas no sistema complemento ou na trombomodulina, que estivessem em diálise extracorpórea ou peritoneal há pelo menos seis meses. Havia a estimativa de recrutar 10 pacientes, mas o objetivo principal do estudo foi alcançado no sexto paciente, e de acordo com seus responsáveis, interrompeu-se o estudo por esse motivo (166).

O estudo foi aberto e de braço único, em que os participantes (>18 anos de idade) receberam por via oral duas doses diárias de 30 mg do fármaco (3 cápsulas de 10 mg), por 15 dias (166).

O desfecho primário foi a trombogênese *ex vivo*, aferida pela mudança com relação à linha de base nos dias 2, 14, 16 e 21 do estudo. O efeito do avacopan na atividade da doença foi avaliada por meio dos níveis séricos dos componentes C3, C4, C5 do complemento; fator H do complemento; deposição *ex vivo* do componente C5b-9 em células endoteliais, dentre outros parâmetros. Foram ainda avaliados desfechos relacionados à segurança e tolerabilidade, perfil farmacocinético e qualidade de vida (166).

Localizaram-se resultados preliminares desse estudo, correspondentes a cinco pacientes (n=1 homem, n=4 mulheres; n=2 diálise peritoneal, n=3 em hemodiálise; n=1 mutação genética relacionada ao fator I do complemento; n=1 mutação genética relacionada ao fator C3; n=1 mutação genética relacionada ao fator H do complemento; n=2 sem mutações) (167).

O teste de trombogênese *ex vivo* demonstrou redução no tamanho dos trombos de todos os pacientes (média de 83%). Em três participantes, observou-se 100% de inibição na formação de trombos no dia 14, com relação à linha de base. Após a interrupção do uso de avacopan, a trombogênese retornou ao nível do período pré-tratamento. Dois pacientes apresentaram aumento do número de plaquetas (163 para 223/ μ L e 152 para 196/ μ L) (167).

Um dos pacientes – que possuía alto risco cardiovascular – faleceu durante sessão de diálise peritoneal no dia 4 do estudo, em decorrência de assistolia cardíaca. Esse evento adverso foi classificado como não relacionado ao uso do fármaco (167).

6.1.1.3.6.3 Perspectivas de impacto

O avacopan obteve designação de droga órfã nos EUA em novembro de 2014 (26), mas não possui registro em nenhum país (80). Não foram localizadas informações quanto aos planos de início de estudos de fase 3 para SHUa.

Está sendo desenvolvido para administração por via oral (80,166), configurando uma via de administração mais cômoda para os pacientes quando comparada àquela do eculizumabe.

Para o sistema de saúde, a via oral poderia representar custos diretos menores com relação à via intravenosa, decorrentes de profissionais de saúde e estrutura hospitalar para sua aplicação.

Entretanto, caso o fármaco seja registrado com a mesma posologia empregada no estudo NCT02464891 (duas doses de 3 cápsulas ao dia) (166), poderia acarretar problemas de adesão terapêutica aos pacientes. Esse ponto pode representar um desafio farmacotécnico ao desenvolvedor, a fim de veicular a dose numa quantidade menor de cápsulas.

O avacopan seria teoricamente associado a um menor risco de infecções do que o eculizumabe, pois como não se dirige a C5b, a geração do complexo de ataque à membrana do complemento terminal permaneceria preservado. Se isso se confirmar, poderia haver redução dos custos com vacinação contra meningococos, exigência de bula para uso do eculizumabe (136).

A redução na atividade trombogênica em pacientes em diálise e com diferentes perfis de mutações em fatores do complemento (167), sugere que o avacopan poderia ser efetivo em determinados grupos de pacientes com SHUa refratários ao uso de eculizumabe e com comprometimento renal avançado.

Tabela 13 - Principais características e resultados dos estudos de eficácia dos potenciais medicamentos para SHUa.

(Continua)

Medicamento	Estudo e status	Controle	Mascaramento	Pacientes	Desfecho(s) primário(s)	Duração	Eficácia	Segurança
Ravulizumabe	NCT02949128 (Fase 3, em andamento)	Não	Não	N=56 (>18 a)	Resposta completa MAT [normalização dos níveis de plaquetas e LDH; melhora \geq 25% da creatinina sérica com relação à linha de base]	Triagem: 7d Avaliação inicial: 26s Extensão: até 2a	Resposta completa de normalização da MAT: 53,6% pctes (95% IC [39,6%, 67,5%]) Normalização da contagem de plaquetas: 83,9% pctes (95% IC [73,4%, 94,4%]) \downarrow LDH: 76,8% pctes (95% IC [64,8%, 88,7%]) Melhora da função renal: 58,9% pctes (95% IC [45,2%, 72,7%])	EA mais frequentes: Dor de cabeça, diarreia e vômito EA graves mais frequentes: Pneumonia e hipertensão Nenhum paciente desenvolveu infecção meningocócica
Ravulizumabe	NCT03131219 (Fase 3, em andamento e recrutando)	Não	Não	N=28 Coorte 1 (< 18 a) Coorte 2 (\geq 12 - \leq 18a, que tenham utilizado eculizumabe durante pelo menos 90 d antes da	Resposta completa de normalização da MAT [proporção de pctes c/ (normalização dos parâmetros hematológicos e melhora \geq 25% na creatinina sérica entre a linha de base e o dia 183]	ND	ND	ND

Medicamento	Estudo e status	Controle	Mascaramento	Pacientes	Desfecho(s) primário(s)	Duração	Eficácia	Segurança
				triagem, c/ MAT estável)				
Nomacopan	EudraCT 2017-000064-15 (Fase 2, em andamento)	Não	Não	N=10 (>18a)	Proporção pctes c/ plaquetas \geq 150x10 ⁹ /L, no dia 180	2a	ND	ND
Nomacopan	NCT03829449 (Fase 3, recrutando)	Não	Não	N=50 (>18a)	Eficácia e segurança	4a	ND	ND
Narsoplimabe	NCT02222545 (Fase 2, em andamento)	Não	Não	N=80 Parte 1 ^{***} (n=9) Parte 2: (n=40 SHUa; (n=40 outras)	Segurança, tolerabilidade, contagem de plaquetas	ND	Parte 1 ^{***} : Mudança média da contagem de plaquetas estatisticamente significativa (p < 0.05) Descontinuação de terapia renal substitutiva (n=1)	Parte 1 ^{***} : 5 EA graves (n=1 orquite granulomatosa) ^{***}
Narsoplimabe	NCT03205995 (Fase 3, recrutando)	Não	Não	N = 80 (\geq 18a)	Mudança na contagem de plaquetas com relação à linha de base	ND	ND	ND
Cemdisiran	NCT03999840 (Fase 2, ainda não recrutando)	Placebo	Duplo-cego	N = 12 (\geq 12a)	Mudança com relação à linha de base na ativação <i>ex vivo</i> do complemento em células endoteliais microvasculares	Estudo principal (32s) Seguimento de extensão (52s) Seguimento	ND	ND

(Continuação)

Medicamento	Estudo e <i>status</i>	Controle	Mascaramento	Pacientes	Desfecho(s) primário(s)	Duração	Eficácia	Segurança
Avacopan	NCT02464891 (Fase 2, interrompido ^{***})	Não	Não	N = 6 (≥18a)	Mudança com relação à linha de base na trombogênese <i>ex vivo</i> em células endoteliais	ND de segurança (24s)	↓Tamanho dos trombos (média de -83%) (n=5) 100% de inibição na trombogênese com relação à linha de base (d14) (n=3) ↑plaquetas (n=2)	Óbito por assistolia cardíaca (n = 1) ^ψ

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda: d = dias; s = semanas; a = anos; ptes = pacientes; EA = eventos adversos; ND = não disponível.

[·]Não classificados pelos pesquisadores responsáveis como relacionados ao uso do ravulizumabe. Quatro pacientes que cursaram com eventos adversos graves morreram.

[·]São admitidos pacientes com SHUa e HPN.

^{***}Escalonamento de dose (dose baixa n=3; dose média n =3; dose alta n =3).

[·]São admitidos pacientes com microangiopatias trombóticas de três diferentes etiologias: SHUa, trombocitopenia trombótica e microangiopatia trombótica associada a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

[·]Dados agrupados para sete pacientes com SHUa.

^{***}Interrompido pois o objetivo primário foi alcançado no sexto paciente.

^ψNão considerado pelos pesquisadores responsáveis como relacionado ao uso do fármaco.

6.2 Panorama dos medicamentos em desenvolvimento clínico para Síndrome Hemolítico Urêmica atípica

No panorama para SHUa há cinco medicamentos a partir da fase 2 de pesquisa clínica, que foram categorizados como altamente ou moderadamente inovadores. Eles estão sendo desenvolvidos por cinco indústrias farmacêuticas, sendo que o ravulizumabe é o mesmo fabricante do eculizumabe (Tabela 14). Foram detectados biossimilares do eculizumabe, sendo que o desenvolvido pela IBC GENERIUM está em fase 3 de pesquisa clínica para a doença.

Tabela 14 - Medicamentos potenciais para SHUa e características gerais.

Medicamento	Mecanismo de ação	Via de administração	Entidade	Fase	Desenvolvedor
Ravulizumabe (ALXN1210)	Inibição do fator C5 do complemento	Intravenosa (119,120)	Anticorpo monoclonal	Fase 3	Alexion Pharmaceuticals
Nomacopan (Coversin; rVA576)	Inibição do fator C5 do complemento e de leucotrieno B4 (91)	Subcutânea (121)	Proteína recombinante	Fase 2	Akari Therapeutics
Narsoplimabe (OMS721)	Anti-MASP2 (<i>Mannan-Binding Lectin Serine Protease 2</i>)	Intravenosa (indução) e subcutânea (manutenção) (124)	Anticorpo monoclonal (123)	Fase 2	Omeros
Cemdisiran (ALN-CC5)	Inibição da síntese de C5 pelo fígado (91)	Subcutânea (82)	RNAi* hepatócito-dirigido (82)	Fase 2	Alnylam Pharmaceuticals
Avacopan	Antagonista de receptor 1 de C5a (C5aR1) (91)	Oral (67,80)	Small-molecule drug (125)	Fase 2	ChemoCentrix

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda:

*RNAi – RNA de interferência

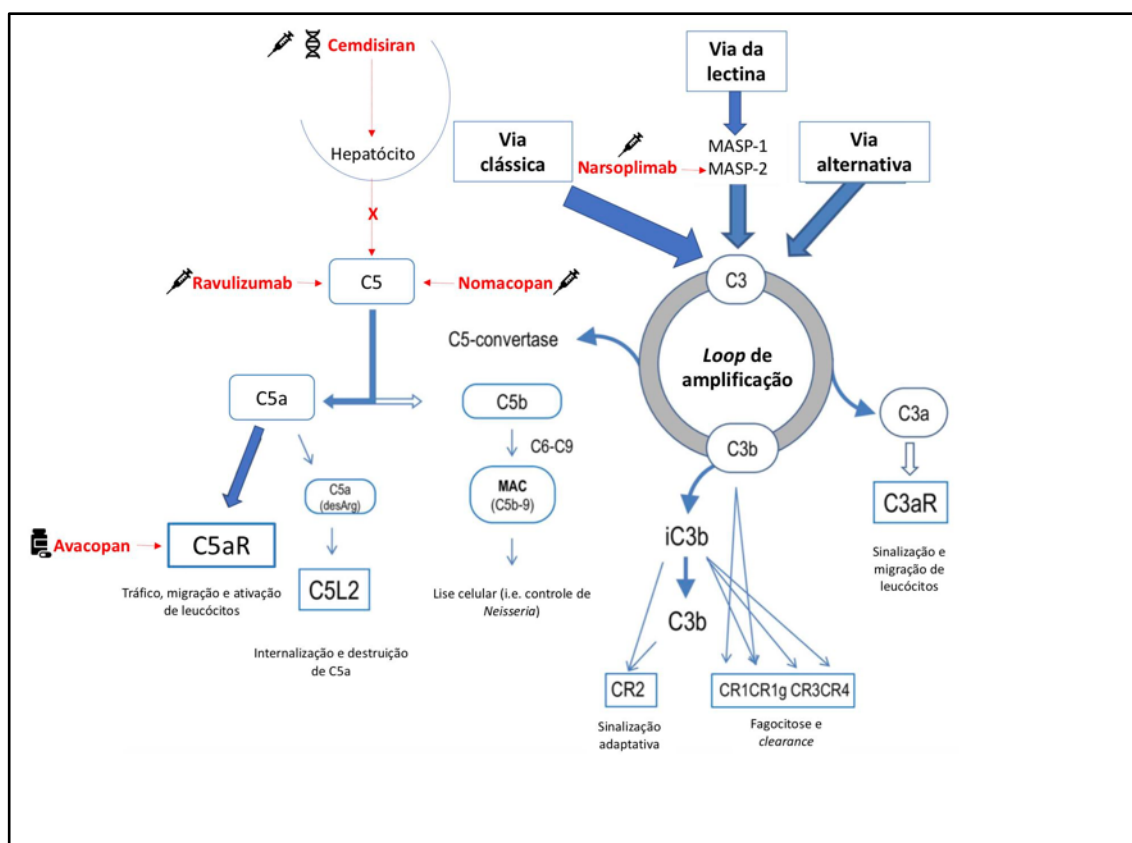
Com relação ao tipo de entidade molecular, há dois anticorpos monoclonais, o ravulizumabe e o narsoplimab. O primeiro com tempo de meia-vida aumentado com

relação ao eculizumabe. Há também um silenciador gênico (cemdisiran), uma *small-molecule drug* (avacopan) e uma proteína recombinante (nomacopan) (Tabela 14).

Como esperado, dada a fisiopatologia da doença, a via alternativa do complemento é o principal foco dos candidatos a medicamentos para SHUa, sendo o fator C5 do complemento o alvo terapêutico de três dessas drogas, por mecanismo direto no caso do ravulizumabe e do nomacopan, e indireto no caso do cemdisiran (inibição da síntese de C5 por meio de silenciamento gênico). O avacopan, por sua vez, direciona-se a outro ponto da via alternativa, o receptor de C5a (Figura 15).

Além da via alternativa, a via das lectinas é outro alvo que tem sido explorado na tentativa de tratar a doença, como é o caso do narsoplimab, que se direciona à MASP-2. Os resultados positivos da droga tem despertado atenção, pois há pouca evidência direta de que a via da lectina teria papel-chave na patogenia da SHUa (91) (Figura 15).

Figura 15 - Alvos terapêuticos dos medicamentos potenciais para SHUa.



Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado de Bekker et al., 2016.

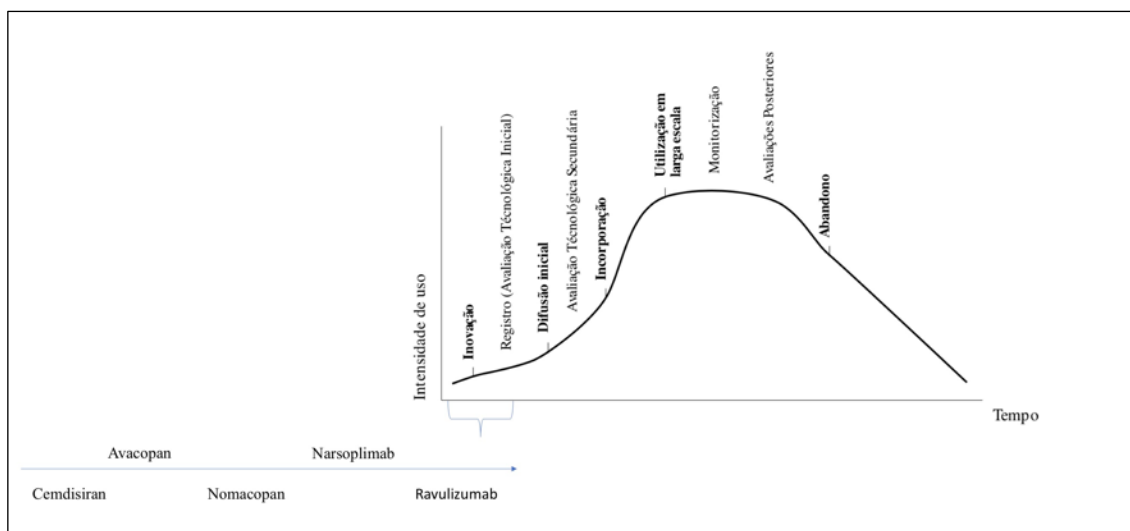
Na perspectiva de tempo, o ravulizumabe estaria num horizonte mais próximo com relação aos outros quatro fármacos detectados, dado que a fase 3 está recrutando

pacientes (119). Em segundo lugar ficaria o narsoplimabe, cuja fase 2 está parcialmente concluída e a fase 3 já está recrutando pacientes (124,154).

Apesar de ter fase 3 recrutando e fase 2 em andamento, o nomacopan parece estar num horizonte mais distante. Isso porque os pacientes só poderão entrar no estudo de fase 3 após concluírem a dose em estudo anterior com o medicamento, que presume-se ser o EudraCT 2017-000064-15, ainda em andamento (121,150).

Em seguida, estaria o avacopan, cujo estudo de fase 2 foi finalizado em novembro de 2017 (166) e ainda não há ensaios clínicos de fase 3 cadastrados ou anúncio por parte empresa sobre quando serão iniciados. O cemdisiran estaria no horizonte mais distante, dado que o recrutamento do estudo de fase 2 para SHUa ainda não começou (161) (Figura 16).

Figura 16 - Horizonte dos medicamentos potenciais para SHUa na perspectiva do ciclo de vida das tecnologias em saúde.



Fonte: Adaptado de Silva (2013) (168).

O arsenal terapêutico da doença tem perspectiva de aumentar, trazendo princípios ativos com diferentes alvos terapêuticos e as vias de administração oral e subcutânea. Há resultados preliminares positivos desses potenciais medicamentos em pacientes em diálise, refratários ao uso de eculizumabe e com diferentes perfis de mutações de proteínas do sistema complemento.

Os cinco candidatos a medicamentos para SHUa estão sendo desenvolvidos por empresas diferentes. Apesar de ser uma doença rara, fica claro o interesse das indústrias farmacêuticas em desenvolver novos medicamentos que superem as desvantagens do eculizumabe, como via e frequência de administração (94). O entendimento do

mecanismo fisiopatológico da doença, assim como se tornou claro o envolvimento do sistema complemento (94), podem ser as causas dos numerosos medicamentos potenciais verificados neste trabalho.

Três dos cinco potenciais medicamentos (ravulizumabe, nomacopan e avacopan) têm como alvo o fator C5 do complemento. O bloqueio de C5 é a principal dentre as várias estratégias de desenvolvimento de fármacos anti-complemento, inclusive para outras doenças (94). Isso pode indicar que o caminho de relativo sucesso clínico do eculizumabe despertou a atenção das companhias farmacêuticas para esse ponto da cascata. Anteriormente, outros trabalhos relataram que outros pontos do sistema de complemento, como C5R e a via das lectinas, tem sido estudados (91,94,140). Esses são, respectivamente, os alvos terapêuticos do avacopan e do narsoplimabe, identificados neste estudo.

Dos oito ensaios clínicos de fase 2 e 3 descritos, apenas um é randomizado e controlado, e, mesmo assim, por placebo. Entretanto, os medicamentos potenciais deveriam ser comparados com o eculizumabe, o que poderia elevar a qualidade das evidências a serem geradas por esses estudos.

Além disso, os desfechos primários adotados são desfechos substitutos, tais como mudanças em parâmetros hematológicos (níveis de plaquetas e creatinina, e.g.), cuja relevância clínica pode ser questionável. Esse perfil não difere daqueles reportados para os estudos sobre os quais se apoiaram os dossiês de registro de drogas órfãs na Europa no período de 2000 a 2010 (28,169) (Tabela 13).

O tratamento com eculizumabe é um dos mais caros do mundo, o que é um fator limitante para o acesso ao único medicamento aprovado até o momento para a doença em muitos países (94). A existência de biossimilares em fase clínica, conforme verificado, demonstra que há interesse da indústria em alcançar mercados que o eculizumabe não atingiu, devido ao seu elevado preço, e em que a entrada dos novos medicamentos é incerto, pois como inovadores, o esperado é que tenham preços também elevados.

Assim, os fatores *preço do tratamento e qualidade da evidência de eficácia e segurança* tendem a continuar como grandes desafios à sustentabilidade dos sistemas de saúde e ao acesso dos pacientes ao melhor cuidado disponível. Isso é ainda mais grave no contexto do Brasil, em que os magistrados tem tido o papel de formuladores de política de saúde individuais, destarte as evidências de eficácia e segurança dos medicamentos judicializados.

7 Discussão geral

O trabalho demonstrou um significativo montante de recursos públicos destinados a medicamentos de alto custo, para doenças raras e muitas vezes sem registro na Anvisa. Além do risco sanitário, essa questão remete à prática já reportada de que medicamentos judicializados não se sujeitam ao teto de preço estabelecido pela CMED (135), e ao questionamento *Por que a indústria não solicita registro de seu produto, mesmo tendo mercado no país?*

Cabe salientar que o debate internacional recente de como o MHT pode ser mais influente no preparo dos sistemas de saúde às novas tecnologias é ter o foco de suas análises em temáticas de saúde amplos ao invés de somente uma tecnologia para uma doença específica (170), exatamente como a abordagem proposta neste trabalho, ao abranger doenças raras.

Os elevados preços dos medicamentos para doenças raras, que muitas vezes se beneficiam de programas de incentivo para desenvolvimento, como taxas reduzidas para registro e menor tempo entre pesquisa e chegada ao mercado, traz à tona indagações éticas no que tange às formas de incentivo atuais: estão sendo efetivas para desenvolver medicamentos eficazes e seguros e com custos sustentáveis para os sistemas de saúde? (27,28,171).

É importante ressaltar que o horizonte de tempo utilizado permitiu identificar candidatos a medicamentos com um prazo estimado de lançamento no mercado superior a três anos, sinalizando para qual direção estão as linhas de desenvolvimento de fármacos para as doenças raras analisadas (170). Esse tipo de informação pode ser valioso não só para o preparo do sistema de saúde para a entrada dessas tecnologias, mas também para o planejamento público de pesquisa e desenvolvimento de fármacos.

Uma das políticas públicas em vigor e que poderia se beneficiar de informações como as geradas neste estudo seriam Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs), as quais são celebradas entre instituições públicas ou entre instituições públicas e organizações privadas, com a finalidade de internalizar e desenvolver novas tecnologias estratégicas e de valor agregado elevado, para atender às demandas do SUS (172). Além disso, esse tipo de informação poderia orientar as demandas por encomendas tecnológicas, que assim como as PDPs, são definidas como instrumento estratégico da Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde (173).

Apesar de desafiador, o percurso de desenvolvimento e obtenção de registro para uma nova indicação terapêutica no escopo das doenças raras por parte de instituições sem fins lucrativos (105) pode ser uma alternativa viável para o Brasil. Acompanhado disso, é importante suscitar discussões sobre a proteção regulatória em doenças raras, dada a relativa fraqueza da proteção de patentes para medicamentos genéricos repropostos (174), que geralmente é restrita à propriedade industrial do tipo patentes de segundo uso.

Embora tenha possibilitado o fornecimento – e não “acesso”, explica-se adiante – de tratamentos farmacológicos, a judicialização não se mostrou como o melhor caminho. Tomo emprestada a reflexão de Figueiredo e colaboradores que ao ponderarem que as decisões apoiam-se basicamente em prescrições médicas nem sempre baseadas na melhor evidência científica, que pouco se conhece sobre os ganhos e eventos adversos advindos do uso desses medicamentos, seria inapropriado falar em “acesso” (175). Além disso, são marcantes as assimetrias de informação no que diz respeito aos benefícios e riscos das terapias requeridas judicialmente, sendo os pacientes e cuidadores os sujeitos mais frágeis nesse contexto.

As repercussões da decisão do STF sobre o fornecimento de medicamentos sem registro na Anvisa ainda precisam de tempo para serem observadas (46). A ressalva dos “casos excepcionais” resguardados pela decisão tocam o subjetivo, podendo, ao longo do tempo transformar artifício importante para casos específicos, em regra – não escrita, mas “na prática” – para a maioria dos casos.

Assim, a perspectiva é de que a judicialização permaneça como porta de entrada de medicamentos de alto custo para doenças raras, trazendo consigo todos os problemas anteriormente descritos, além de desorganização das contas públicas e do ciclo da assistência farmacêutica (37,38,40,42).

Por isso, a possibilidade da chegada de novos medicamentos de alto custo para doenças raras, conforme mostrado neste trabalho, impõem o debate, delineamento e implementação de políticas públicas de acesso seguro e racional dos pacientes aos tratamentos farmacológicos.

Um dos caminhos pode ser a modalidade de “acordo de compartilhamento de risco” recentemente adotado no Brasil, em projeto piloto para a nusinersena (Spinraza®) para pacientes com Atrofia Muscular Espinhal, tipo 5q (AME5q). O acordo considera as incertezas quanto ao custo, efetividade e à estimativa de consumo em condições reais, e prevê a redução do preço do medicamento. Ficou estabelecido que os pacientes receberão o medicamento em centros de referência, segundo critérios estritos de elegibilidade e

terão aferidos parâmetros de efetividade clínica periodicamente. Em até três anos, a tecnologia será reavaliada pela Conitec, sob a luz das evidências obtidas por meio do projeto piloto (176).

No Reino Unido, está em curso a implementação dos programas *Patient and Clinician Engagement* (PACE), da Escócia, e o *Highly Specialised Technology* (HST), da Inglaterra. Eles propõem novos processos para avaliar medicamentos órfãos, no escopo da ATS, e para tomada de decisão. Uma das questões a que se endereçam relaciona-se à avaliação econômica, pois é difícil estes medicamentos alcançarem níveis de custo-efetividade aceitáveis devido ao seu custo elevado e ao alto grau de incerteza de dos benefícios clínicos, sendo comumente não recomendados para incorporação. Esses programas preveem ainda, esquemas especiais de acesso de pacientes a medicamentos órfãos, com ritos específicos (21). O estudo dos desenhos e resultados desses programas poderão ser úteis para o Brasil formular novas políticas públicas na área.

Apesar dos crescentes avanços na pesquisa de medicamentos para doenças raras, em consonância com os dados apresentados neste trabalho, mais de 90% delas permanecem sem tratamento efetivo (92). Fica evidente a necessidade de maior sinergia entre as partes interessadas (academia, pacientes, indústria e setor público) (92).

Outras estratégias para superar os desafios na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças raras são reportadas: envolvimento e incorporação da perspectiva de pacientes e cuidadores (17,92,177), maior colaboração com autoridades regulatórias (177), aperfeiçoamento da coordenação nacional e internacional na condução de estudos, melhorias nas tecnologias de dados e informação, além da construção e compartilhamento de infraestrutura de pesquisa (92).

Outro ponto a ser destacado é que o desafio também é da academia brasileira, dos hospitais e centros de referência para doenças raras. Isso nos leva a pensar serem cruciais os incentivos públicos como o reforço (e continuidade) do custeio de bolsas de pós-graduação e programas de intercâmbio de pesquisadores, a fim de fomentar o desenvolvimento e inovação nacionais nas pesquisas brasileiras nessa área.

8 Conclusões

O trabalho revelou que as doenças raras que mais impactaram o orçamento do MS nos anos de 2015, 2016, 2017 e 2018 devido a compras por ordem judicial foram HPN, SHUa, MPS6, DF e DMD.

O cenário de medicamentos novos e emergentes para essas doenças revela-se com potenciais terapias farmacológicas novas, dentre elas diversas baseadas em terapia gênica e potenciais reproposições de medicamentos antigos para novas indicações terapêuticas. Por outro lado, a tendência é que sejam medicamentos de alto custo, mantendo a dificuldade de se manter a sustentabilidade do SUS.

A aplicação da metodologia proposta permitiu identificar medicamentos novos e emergentes para doenças raras. A utilização das três fontes de identificação foi satisfatória para identificar fármacos em desenvolvimento. A busca no ClinicalTrials foi capaz de apontar a maior parte das drogas. O Integrity e o Cortellis se mostraram importantes fontes de identificação, e de forma geral, as bases se mostraram complementares.

O artigo aceito para publicação demonstrou (a) a proximidade das atividades de MHT realizadas no MS com a judicialização, sendo este um grande diferencial do Sistema de MHT brasileiro e (b) a judicialização como importante sinalizadora e porta de entrada de tecnologias novas no país.

O instrumento utilizado para categorizar os potenciais medicamentos quanto ao grau de inovação proposto por esse estudo pode facilitar a execução do processo de filtragem de MHT, especialmente em contextos de Sistemas de MHT em estruturação ou com equipes pequenas.

A conjunção das informações obtidas nas etapas II e III com estudo de patentes poderia levar aos formuladores de políticas informações mais apuradas para direcionar políticas de produção nacional de medicamentos, e pode ser objeto de pesquisas futuras.

O envolvimento de pacientes nas atividades de MHT representa outro setor a ser explorado por futuros trabalhos. Esses atores, por exemplo, podem prestar importante auxílio na identificação de novas tecnologias, pois estão atentos aos avanços nas áreas de suas doenças (170,178).

As informações de MHT obtidas por estudos como o conduzido neste trabalho podem apoiar a formulação de políticas de saúde, na medida em que foi possível apontar antecipadamente tecnologias com potencial de impactar o cuidado de pacientes com doenças raras, a organização dos serviços de saúde e o SUS, sintetizar as evidências de

eficácia e segurança disponíveis, traçar o perfil dos alvos terapêuticos, vias de administração e o alcance potencial de necessidades clínicas ainda não atendidas com o medicamento judicializado.

Além da aplicabilidade para doenças raras, os resultados obtidos permitem afirmar que, com os devidos ajustes, é possível extrapolar a aplicação dessa abordagem para outros agravos, como aqueles relacionados à pobreza, como sinalizado por Santana e colaboradores. Os grupos acometidos por essas doenças têm baixo poder de mobilização social e não conseguem pressionar o sistema de saúde (23). As avaliações de MHT voltadas a essas doenças poderia, por exemplo, direcionar as áreas técnicas do MS a solicitar à Conitec a incorporação de medicamentos identificados ou ainda, estimular a pesquisa e desenvolvimento de fármacos repropostos por laboratórios farmacêuticos oficiais.

Nesta perspectiva, o panorama de tecnologias novas e emergentes elaborado por meio da abordagem proposta poderá contemplar as seguintes dimensões:

- possibilitar a preparação do sistema público de saúde brasileiro para as tecnologias vindouras;
- permitir transformar as avaliações aprofundadas de MHT em materiais voltados à diferentes públicos-alvo, podendo resultar na redução de ações judiciais de medicamentos com evidência de eficácia e segurança frágeis, mas que por terem a alcunha do “novo é melhor” ou por pressão da indústria farmacêutica serem objeto de requerimento judicial;
- elencar precocemente medicamentos e alvos terapêuticos com potencial para a pesquisa e desenvolvimento com vistas à produção nacional de medicamentos para doenças raras, sobremaneira por laboratórios farmacêuticos oficiais, o que poderá fortalecer a base produtiva da saúde.

As questões e reflexões apresentadas neste trabalho perpassam pela regulação de preços de medicamentos, pelos desafios da pesquisa e inovação em saúde, o orçamento estrangulado do SUS, mas acabam (e começam) sempre nos maiores interessados: os pacientes e suas famílias...

9 Referências

1. Banta D. The development of health technology assessment. *Health Policy*. 2003;63(2):121–32.
2. Eichler H-G, Pignatti F, Flamion B, Leufkens H, Breckenridge A. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(10):818–26.
3. Panerai RB, Jorge Peña Mohr. Health technology assessment methodologies for developing countries. 1989.
4. Banta D. What is technology assessment? *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(S1):7–9.
5. 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*, Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011.
6. Brasil. Decreto n. 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências.
7. Brasil. Decreto nº 9.795/2019. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções de confiança, transforma funções de confiança e substitui cargos em comissão do Grupo-Direção e Assessoramento Superiores - DAS por Funções Comissionadas do Poder Executivo - FCPE. [Internet]. [citado 12 de setembro de 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/D9795.htm
8. Brasil. Decreto nº 8.901, de 10 de novembro de 2016. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções gratificadas e substitui cargos em comissão do Grupo Direção e Assessoramento Superiores - DAS por Funções Comissionadas do Poder Executivo - FCPE.
9. Brasil. Lei n. 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. 8.080, de 19 de setembro de 1990.
10. Brasil. Portaria n. 2.009, de 13 de setembro de 2012. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). [Internet]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html
11. Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2015;18(6):906–14.
12. Rare diseases at a glance [Internet]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580b18a41.
13. Pariser AR, Gahl WA. Important Role of Translational Science in Rare Disease Innovation, Discovery, and Drug Development. *J Gen Intern Med*. 2014;29(3):804–7.
14. 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(1):36–42.

15. Facey K, Granados A, Guyatt G, Kent A, Shah N, van der Wilt GJ, et al. Generating health technology assessment evidence for rare diseases. *Int J Technol Assess Health Care*. outubro de 2014;30(4):416–22.
16. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy Amst Neth*. 2015;119(7):964–79.
17. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 31 de março de 2017 [citado 27 de março de 2018];12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5374691/>
18. Brasil. Portaria n. 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.
19. Brasil. Portaria n. 981, de 21 de maio de 2014. Altera, acresce e revoga dispositivos da Portaria nº 199/GM/MS, de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
21. Nicod E, Annemans L, Bucsics A, Lee A, Upadhyaya S, Facey K. HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: Process evaluation in selected European countries. *Health Policy*. 2019;123(2):140–51.
22. Vidal ÁT, Santos VCC, Passos JEF, Petramale CA. Priorização de protocolos clínicos para atenção integral às pessoas com doenças raras: análise de decisão multicritério. *Rev Eletronica Gest Saúde*. 2015;6(4):3094–110.
23. Santana RS, Lupatini E de O, Leite SN. Registro e incorporação de tecnologias no SUS: barreiras de acesso a medicamentos para doenças da pobreza? *Ciênc Saúde Coletiva* 2017;22(5):1417–28.
24. Brasil. RDC n. 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.
25. Botelho SF, Martins MAP, Reis AMM. Análise de medicamentos novos registrados no Brasil na perspectiva do Sistema Único de Saúde e da carga de doença. *Ciênc Saúde Coletiva*. Jan 2018;23:215–28.
26. U S Food and Drug Administration [Internet]. [citado 2 de dezembro de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/>
27. Mueller CM, Rao GR, Miller Needleman KI. Precision Medicines’ Impact on Orphan Drug Designation. *Clin Transl Sci* [Internet]. Jul 2019 [citado 20 de agosto de 2019]; Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12667>
28. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. *Eur J Clin Pharmacol*. abril de 2013;69(4):1009–24.
29. Murphy K, Packer C, Stevens A, Simpson S. Effective early warning systems

- for new and emerging health technologies: developing an evaluation framework and an assessment of current systems. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(3):324–30.
30. Oliveira M dos RM, Delduque MC, Sousa MF de, Mendonça AVM. Judicialização da saúde: para onde caminham as produções científicas? *Saúde Em Debate*. 2015;39(105):525–35.
31. Vargas-Peláez CM, Rover MRM, Leite SN, Rossi Buenaventura F, Farias MR. Right to health, essential medicines, and lawsuits for access to medicines – A scoping study. *Soc Sci Med*. novembro de 2014;121:48–55.
32. Sartori Junior D, Leivas PGC, Souza MV De, Krug BC, Balbinotto G, Schwartz IVD. Court-ordered access to treatment of rare genetic diseases: Fabry Disease in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2012;17(10):2717–28.
33. Medeiros M, Diniz D, Schwartz IVD. A tese da judicialização da saúde pelas elites: os medicamentos para mucopolissacaridose. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2013;18(4):1079–88.
34. Lisboa ES, Souza LEPF de. Por que as pessoas recorrem ao Judiciário para obter o acesso aos medicamentos? O caso das insulinas análogas na Bahia. *Ciênc Saúde Coletiva*. Jun 2017;22(6):1857–64.
35. Constituição da República Federativa do Brasil [Internet]. Constituição (1988). Disponível em:
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicaocompilado.htm
36. Paim JS. The Citizen Constitution and the 25th anniversary of the Brazilian Unified National Health System (SUS). *Cad Saúde Pública*. outubro de 2013;29(10):1927–36.
37. Pepe VLE. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. *Ciência & Saúde Coletiva* 15 (2010): 2405-2414.
38. Chieffi AL, Barradas RDCB, Golbaum M. Legal access to medications: a threat to Brazil's public health system? *BMC Health Serv Res*. 19 de 2017;17(1):499.
39. Pepe VLE, Ventura M, Sant'ana JMB, Figueiredo TA, Souza V dos R de, Simas L, et al. Characterization of lawsuits for the supply of “essential” medicines in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saúde Pública*. Mar 2010;26(3):461–71.
40. Chieffi AL, Barata RB. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. *Cad Saúde Pública*. Ago 2009;25(8):1839–49.
41. Sant'Ana JMB, Pepe VLE, Figueiredo TA, Osorio-de-Castro CGS, Ventura M. Racionalidade terapêutica: elementos médico-sanitários nas demandas judiciais de medicamentos. *Rev Saúde Pública*. Ago 2011;45(4):714–21.
42. Catanheide ID, Lisboa ES, Souza LEPF de. Características da judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. *Physis Rev Saúde Coletiva*. Out 2016;26(4):1335–56.
43. Figueiredo TA, Osorio-de-Castro CGS, Pepe VLE. Evidence-based process for decision-making in the analysis of legal demands for medicines in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(suppl 1):s159–66.
44. Dias ER, da Silva GB. Evidence-Based Medicine in judicial decisions concerning right to healthcare. *Einstein*. 2016;14(1):1–5.
45. Stamford A, Cavalcanti M. Decisões judiciais sobre acesso aos medicamentos em Pernambuco. *Rev Saúde Pública*. outubro de 2012;46(5):791–9.
46. Recurso Extraordinário (RE) 657718 - Dever do Estado de fornecer medicamento não autorizado pela Anvisa [Internet]. Disponível em:
<http://portal.stf.jus.br/processos/detalhe.asp?incidente=4143144>
47. Simpson S (Editor), EuroScan International Network (EuroScan). A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies [Internet]. 2º

ed. 2014.

48. Carlsson P, Jørgensen T. Scanning the horizon for emerging health technologies. Conclusions from a European Workshop. *Int J Technol Assess Health Care*. 1998;14(4):695–704.
49. Packer C, Gutierrez-Ibarluzea I, Simpson S. the Evolution of Early Awareness and Alert Methods and Systems. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012;28(03):199–200.
50. Simpson S, Hiller J, Gutierrez-Ibarluzea I, Kearney B, Norderhaug I. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. 1º ed. 2009.
51. Brasil, Ministério da Saúde. Monitoramento do horizonte tecnológico em saúde no âmbito da Rebrats: proposta preliminar. Brasília; 52 p. (B. Textos básicos em saúde).
52. Ministério da Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: Avanços e Desafios. 1º ed. 2018.
53. Gutierrez-Ibarluzea I, Simpson S, Benguria-Arrate G, Members of EuroScan International Network. Early awareness and alert systems: an overview of EuroScan methods. *Int J Technol Assess Health Care*. Jul 2012;28(3):301–7.
54. Packer C, Simpson S, de Almeida RT. EuroScan International Network member agencies: their structure, processes, and outputs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(1–2):78–85.
55. Packer C, Fung M, Stevens A. Analyzing 10 years of early awareness and alert activity in the United kingdom. *Int J Technol Assess Health Care*. Jul 2012;28(3):308–14.
56. Smith J, Cook A, Packer C. Evaluation criteria to assess the value of identification sources for horizon scanning. *Int J Technol Assess Health Care*. Jul de 2010;26(3):348–53.
57. EuroScan International Network [Internet]. [citado 8 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.euroscan.org/index.php/en/>
58. Nascimento A do, Vidal AT, Almeida RT de. Mapeamento das preferências de atores estratégicos sobre os critérios de priorização para o monitoramento do horizonte tecnológico em saúde. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 8 de abril de 2018];32(7). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000705011&lng=pt&tlng=pt
59. Nascimento A do. Metodologia de Monitoramento do Horizonte Tecnológico para o Sistema Único de Saúde – medicamentos oncológicos. UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Biomédica; 2016.
60. Gallego G, Bridges JFP, Flynn T, Blauvelt BM, Niessen LW. Using Best-Worst Scaling in Horizon Scanning for Hepatocellular Carcinoma Technologies. *Int J Technol Assess Health Care*. Jul 2012;28(03):339–46.
61. Gomes PTC, Souza AB, Vidal ÁT. Alerta de tecnologias novas e emergentes: o desafio de informar a sociedade. *Rev Eletronica Gest Saúde*. 13 de agosto de 2015;6(4):3111–26.
62. e-SIC Sistema Eletrônico do Serviço de Informação ao Cidadão [Internet]. Disponível em: <https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>
63. Caetano R, Silva RM da, Pedro ÉM, Oliveira IAG de, Biz AN, Santana P. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. *Ciênc Saúde Coletiva*. Ago 2017;22(8):2513–25.
64. European Medicines Agency [Internet]. Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en>

65. Drug Information Portal - U.S. National Library of Medicine - Quick Access to Quality Drug Information [Internet]. [citado 2 de julho de 2019]. Disponível em: <https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/>
66. ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
67. Integrity, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/integrity/>
68. Cortellis, Clarivate Analytics [Internet]. Disponível em: <https://clarivate.com/products/cortellis/>
69. European Union Clinical Trials Register [Internet]. [citado 3 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
70. Ward DJ, Slade A, Genus T, Martino OI, Stevens AJ. How innovative are new drugs launched in the UK? A retrospective study of new drugs listed in the British National Formulary (BNF) 2001–2012. *BMJ Open*. outubro de 2014;4(10):e006235.
71. Aronson JK, Ferner RE, Hughes DA. Defining rewardable innovation in drug therapy. *Nat Rev Drug Discov*. abril de 2012;11(4):253–4.
72. Ferner RE, Hughes DA, Aronson JK. NICE and new: appraising innovation. *BMJ*. 5 de janeiro de 2010;340(jan05 2):b5493–b5493.
73. U.S. Department of Veteran Affairs. VA National Acquisition Center Contract Catalog Search [Internet]. [citado 20 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.vendorportal.ecms.va.gov/NAC/>
74. Nogueira KP, Camargo EB. Judicialização da saúde: gastos Federais para o Sistema Único de Saúde (SUS) entre 2011-2014. *Cad IBERO-Am DIREITO SANITÁRIO*. 29 de junho de 2017;6(2):120.
75. Medeiros M, Diniz D, Schwartz IVD. [The thesis of judicialization of health care by the elites: medication for mucopolysaccharidosis]. *Cienc Saude Coletiva*. abril de 2013;18(4):1079–88.
76. Lopes L de MN, Acurcio F de A, Diniz SD, Coelho TL, Andrade EIG. (Un)Equitable distribution of health resources and the judicialization of healthcare: 10 years of experience in Brazil. *Int J Equity Health* [Internet]. dezembro de 2019 [citado 11 de setembro de 2019];18(1). Disponível em: <https://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-019-0914-5>
77. Silva HP, Pimenta KKP. A atuação de advogados e organizações não governamentais na judicialização da saúde pública no Brasil: a quem será que se destina? *Cad Ibero-Am Direito Sanitário*. 30 de março de 2017;6(1):207.
78. Portal eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) [Internet]. [citado 9 de abril de 2018]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
79. Achillion: Pipeline [Internet]. Disponível em: <https://www.achillion.com/pipeline/>
80. ChemoCentrix: Pipeline. [Internet]. Disponível em: <http://www.chemocentrix.com/pipeline/orphan-and-rare-diseases/>
81. Miriam Galbusera, Sara Gastoldi, Valentina Portalupi, Elena Mondo, Pirow Bekker, Thomas Schall, et al. Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor CCX168 Development in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:394A.
82. Alnylam Pharmaceuticals: Pipeline [Internet]. Alnylam Pharmaceuticals. Disponível em: www.alnylam.com/alnylam-rnai-pipeline
83. Standard Chem & Pharm co., ltd [Internet]. Disponível em: www.standard.com.tw
84. Nobelpharma: Pipeline [Internet]. Nobelpharma. Disponível em:

<https://www.nobelpharma.co.jp/en/research/pipeline.html>

85. MyoTheryx: Pipeline [Internet]. Disponível em: <http://www.myotherix.com/about-myotherix-inc>
86. Akashi [Internet]. Akashi therapeutics - bridge to a stronger tomorrow. Disponível em: <https://akashirx.com/pipeline>
87. AskBio: Pipeline [Internet]. AskBio. Disponível em: <https://askbio.com/product-pipeline/>
88. Mitobridge: Pipeline [Internet]. Mitobridge - An Astellas company. Disponível em: <https://www.mitobridge.com/about/science/>
89. Muscular Dystrophy News Today [Internet]. Muscular Dystrophy News Today. Disponível em: <https://muscular dystrophynews.com/2018/06/29/summit-therapeutics-ends-ezutromid-development-trail-failure/>
90. Kempf L, Goldsmith JC, Temple R. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet A*. abril de 2018;176(4):773–83.
91. Ricklin D, Mastellos DC, Reis ES, Lambris JD. The renaissance of complement therapeutics. *Nat Rev Nephrol*. janeiro de 2018;14(1):26–47.
92. Kaufmann P, Pariser AR, Austin C. From scientific discovery to treatments for rare diseases – the view from the National Center for Advancing Translational Sciences – Office of Rare Diseases Research. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. dezembro de 2018 [citado 9 de setembro de 2019];13(1). Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0936-x>
93. Martino OI, Ward DJ, Packer C, Simpson S, Stevens A. Innovation and the Burden of Disease: Retrospective Observational Study of New and Emerging Health Technologies Reported by the EuroScan Network from 2000 to 2009. *Value Health*. março de 2012;15(2):376–80.
94. Harris CL, Pouw RB, Kavanagh D, Sun R, Ricklin D. Developments in anti-complement therapy; from disease to clinical trial. *Mol Immunol*. outubro de 2018;102:89–119.
95. Ricklin D, Lambris JD. New milestones ahead in complement-targeted therapy. *Semin Immunol*. junho de 2016;28(3):208–22.
96. Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne’s Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front Immunol* [Internet]. 27 de fevereiro de 2019 [citado 9 de setembro de 2019];10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00337/full>
97. Reinig AM, Mirzaei S, Berlau DJ. Advances in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: New and Emerging Pharmacotherapies. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. abril de 2017;37(4):492–9.
98. Mah JK. An Overview of Recent Therapeutics Advances for Duchenne Muscular Dystrophy. In: Bernardini C, organizador. *Duchenne Muscular Dystrophy* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2018 [citado 10 de setembro de 2019]. p. 3–17. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7374-3_1
99. Lin AY, Wang LH. Molecular Therapies for Muscular Dystrophies. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. julho de 2018 [citado 10 de setembro de 2019];20(7). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11940-018-0509-2>
100. Exon-Skipping for Duchenne | Sarepta Therapeutics [Internet]. [citado 10 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.sarepta.com/pipeline/exon-skipping-duchenne>
101. Beck M. Treatment strategies for lysosomal storage disorders. *Dev Med Child Neurol*. janeiro de 2018;60(1):13–8.

102. NCT03866681: Sirolimus Combined With Low-dose Warfarin for the Treatment of Refractory PNH [Internet]. [citado 5 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03866681>
103. NCT03354039: Tamoxifen in Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. [citado 5 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03354039>
104. NCT02835079: Treatment Effect of Tamoxifen on Patients With DMD [Internet]. [citado 5 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02835079>
105. Davies EH, Fulton E, Brook D, Hughes DA. Affordable orphan drugs: a role for not-for-profit organizations: Non-profit orphan drug development. *Br J Clin Pharmacol*. julho de 2017;83(7):1595–601.
106. Dowlat HA. The opportunities and challenges of biosimilar orphans. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2 de junho de 2016;4(6):563–6.
107. Di Paolo A, Arrigoni E. Generic Substitution of Orphan Drugs for the Treatment of Rare Diseases: Exploring the Potential Challenges. *Drugs*. março de 2018;78(4):399–410.
108. Age Kos I, Azevedo VF, Neto DE, Kowalski SC. The biosimilars journey: current status and ongoing challenges. *Drugs Context*. 1º de outubro de 2018;7:1–13.
109. Paula Teixeira Pinto Ferreira Neto. Intercambialidade de produtos biológicos no âmbito do SUS [Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)]. [Rio de Janeiro]: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2018.
110. Simpson S, Packer C, Carlsson P, Sanders JM, Ibarluzea IG, Fay A-F, et al. Early identification and assessment of new and emerging health technologies: actions, progress, and the future direction of an international collaboration--EuroScan. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(4):518–25.
111. Varela-Lema L, Punal-Riobóo J, Acción BC, Ruano-Ravina A, García ML. Making processes reliable: a validated pubmed search strategy for identifying new or emerging technologies. *Int J Technol Assess Health Care*. outubro de 2012;28(4):452–9.
112. Fung M, Simpson S, Packer C. Identification of innovation in public health. *J Public Health*. 1º de março de 2011;33(1):123–30.
113. Murphy K, Packer C, Stevens A, Simpson S. Effective early warning systems for new and emerging health technologies: developing an evaluation framework and an assessment of current systems. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(3):324–30.
114. Mastellos DC, Reis ES, Yancopoulou D, Risitano AM, Lambris JD. Expanding Complement Therapeutics for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Semin Hematol*. julho de 2018;55(3):167–75.
115. Weston-Davies W, Westwood J-P, Nunn M. Phase 1 clinical trial of novel complement C5 inhibitor coversin. *Mol Immunol*. dezembro de 2013;56(3):264.
116. Tark JY, Jeong J, Lee M, Park E, Park J, Park JJ, et al. Early assessment and prediction of potential impact of the implantation of polyurethane scaffold in partial meniscal lesions: a pilot horizon scanning activity in South Korea. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(6):380–9.
117. Smith J, Ward D, Michaelides M, Moore AT, Simpson S. New and emerging technologies for the treatment of inherited retinal diseases: a horizon scanning review. *Eye*. setembro de 2015;29(9):1131–40.
118. Sahelijo L, Mujeebuddin A, Mitchell D, Larouche R, Yu Z-X, Zhang Y, et al. First in Human Single-Ascending Dose Study: Safety, Biomarker, Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of ALXN1210, a Humanized Monoclonal

- Antibody to C5, with Marked Half-Life Extension and Potential for Significantly Longer Dosing Intervals. *Blood*. 3 de dezembro de 2015;126(23):4777–4777.
119. NCT02949128: Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-naïve adult and adolescent patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Internet]. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949128>
120. NCT03131219: Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Internet]. Disponível em: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949128>
121. NCT03829449: rVA576 (Coversin) Long Term Safety and Efficacy Surveillance Study (CONSERVE) [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03829449?term=NCT03829449&rank=1>
122. I J Mackie, A Chitolie, M Nunn, W Weston-Davies. Coversin, a novel complement C5 inhibitor and potential therapeutic agent, prevents C5 activation in patients with C5 polymorphisms. *J Thromb Haemost*. 3 de junho de 2015;13(S2):153–4.
123. Narsoplimab (OMS721; MASP-2 Inhibitor, Lectin Pathway) [Internet]. Omeros. [citado 19 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.omeros.com/narsoplimab/>
124. NCT03205995: Safety and Efficacy Study of OMS721 in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Internet]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205995?term=oms721&rank=1>
125. Bekker P, Dairaghi D, Seitz L, Leleti M, Wang Y, Ertl L, et al. Characterization of Pharmacologic and Pharmacokinetic Properties of CCX168, a Potent and Selective Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor, Based on Preclinical Evaluation and Randomized Phase 1 Clinical Study. Eller K, organizador. *PLOS ONE*. 21 de outubro de 2016;11(10):e0164646.
126. Cavero T, Alonso M. Where are we with haemolytic uremic syndrome? *Med Clin (Barc)*. 23 de 2018;151(8):329–35.
127. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. março de 2017;91(3):539–51.
128. Kavanagh D, Goodship TH, Richards A. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Semin Nephrol*. novembro de 2013;33(6):508–30.
129. Claes KJ, Massart A, Collard L, Weekers L, Goffin E, Pochet J-M, et al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Acta Clin Belg*. 2 de janeiro de 2018;73(1):80–9.
130. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação - Eculizumabe para tratamento da Síndrome Hemolítica Urêmica Atípica [Internet]. [citado 19 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
131. Comissão de Doenças Raras da SBN [Internet]. [citado 19 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.comdora-sbn.org.br/inicio>
132. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran M-H. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep* [Internet]. 1º de junho de 2017 [citado 19 de agosto de 2019];9(2). Disponível em: <http://www.pagepress.org/journals/index.php/hr/article/view/7053>
133. Gavriilaki E, Yuan X, Ye Z, Ambinder AJ, Shanbhag SP, Streiff MB, et al. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 4 de junho de 2015;125(23):3637–46.
134. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):60.

135. Simabuku E, Beutel J, Souza K, Cd B, Rabelo R, Brito A. The Impact of Judicialization of Eculizumab on the Budget of Brazilian Health System. *Value Health*. maio de 2018;21:S250.
136. Anvisa. Alexion - Bula Soliris (eculizumabe).
137. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) - Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. 2019.
138. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation—an overview. *Semin Immunopathol*. janeiro de 2018;40(1):49–64.
139. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, Choi M, Tang WH, Le Quintrec M, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet*. maio de 2013;45(5):531–6.
140. Dobó J, Kocsis A, Gál P. Be on Target: Strategies of Targeting Alternative and Lectin Pathway Components in Complement-Mediated Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 8 de agosto de 2018 [citado 22 de agosto de 2019];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.01851/full>
141. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Hematology*. 1º de dezembro de 2015;2015(1):385–91.
142. Sheridan D, Yu Z-X, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. Stepkowski S, organizador. *PLOS ONE*. 12 de abril de 2018;13(4):e0195909.
143. Levy G. Pharmacologic target-mediated drug disposition. *Clin Pharmacol Ther*. setembro de 1994;56(3):248–52.
144. Alexion Pharmaceuticals. Alexion Announces Positive Top-Line Results from Phase 3 Study of ULTOMIRIS™ (Ravulizumab-cwvz) in Complement Inhibitor-Naive Patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Internet]. 2019 [citado 6 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://news.alexionpharma.com/press-release/product-news/alexion-announces-positive-top-line-results-phase-3-study-ultomiris-ravul>
145. Ultra-rare Disease Programs | Alexion Research and Development [Internet]. Alexion. [citado 20 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://alexion.com/research-development/pipeline>
146. National Institute for Health Research -Innovation Observatory. Ravulizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome in adults and children – first line [Internet]. [citado 20 de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ravulizumab-for-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-in-adults-and-children-first-line/>
147. Alexion - Bula Ultomiris (ravulizumab).
148. Hepburn NJ, Williams AS, Nunn MA, Chamberlain-Banoub JC, Hamer J, Morgan BP, et al. In Vivo Characterization and Therapeutic Efficacy of a C5-specific Inhibitor from the Soft Tick *Ornithodoros moubata*. *J Biol Chem*. 16 de março de 2007;282(11):8292–9.
149. Nunn MA, Sharma A, Paesen GC, Adamson S, Lissina O, Willis AC, et al. Complement inhibitor of C5 activation from the soft tick *Ornithodoros moubata*. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 de fevereiro de 2005;174(4):2084–91.
150. EudraCT 2017-000064-15: A Phase 2, single arm study of Safety and Efficacy of Coversin in adult aHUS subjects [Internet]. [citado 8 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000064-15>
151. Miles N, Skerra A. Therapeutic Development of Complement C5 Inhibitor Coversin™ with Extended Half-Life Via PASylation®. *Blood*. 2 de dezembro de

2016;128(22):5900–5900.

152. Kuhn N, Schmidt CQ, Schlapschy M, Skerra A. PASylated Coversin, a C5-Specific Complement Inhibitor with Extended Pharmacokinetics, Shows Enhanced Anti-Hemolytic Activity in Vitro. *Bioconjug Chem*. 19 de outubro de 2016;27(10):2359–71.

153. Héja D, Harmat V, Fodor K, Wilmanns M, Dobó J, Kékesi KA, et al. Monospecific Inhibitors Show That Both Mannan-binding Lectin-associated Serine Protease-1 (MASP-1) and -2 Are Essential for Lectin Pathway Activation and Reveal Structural Plasticity of MASP-2. *J Biol Chem*. 8 de junho de 2012;287(24):20290–300.

154. NCT02222545: Safety and Efficacy Study of OMS721 in Patients With Thrombotic Microangiopathies [Internet]. [citado 10 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02222545>

155. Omeros Corporation - Omeros to Present Results from Dose-Ranging Stage of OMS721 Clinical Trial in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome at World Congress of Nephrology [Internet]. Omeros Corporation. 2017 [citado 11 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://investor.omeros.com/news-releases/news-release-details/omeros-present-results-dose-ranging-stage-oms721-clinical-trial>

156. Omeros Corporation - Omeros Corporation's Phase 2 OMS721 Trial Resulting in Extended Access for Compassionate Use [Internet]. Omeros Corporation. 2015 [citado 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://investor.omeros.com/news-releases/news-release-details/omeros-corporations-phase-2-oms721-trial-resulting-extended>

157. Omeros Corporation - Omeros Announces Additional Positive Data in OMS721 Phase 2 Clinical Trial [Internet]. Omeros Corporation. 2015 [citado 10 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://investor.omeros.com/news-releases/news-release-details/omeros-announces-additional-positive-data-oms721-phase-2>

158. Najafian N, Hill A, Taubel J, Bush J, Borodovsky A, Kawahata N, et al. SP200A subcutaneously administered investigational rnaï therapeutic (aln-cc5) targeting complement c5 for treatment of pnh and complement-mediated diseases:interim phase 1 study results. *Nephrol Dial Transplant*. maio de 2016;31(suppl_1):i153–i153.

159. Hill A, Valls AG, Griffin M, Munir T, Borodovsky A, Kawahata N, et al. A Subcutaneously Administered Investigational RNAi Therapeutic (ALN-CC5) Targeting Complement C5 for Treatment of PNH and Complement-Mediated Diseases: Preliminary Phase 1/2 Study Results in Patients with PNH. *Blood*. 2 de dezembro de 2016;128(22):3891–3891.

160. Borodovsky A, Yucius K, Sprague A, Banda NK, Holers VM, Vaishnav A, et al. Aln-CC5, an Investigational RNAi Therapeutic Targeting C5 for Complement Inhibition. *Blood*. 6 de dezembro de 2014;124(21):1606–1606.

161. NCT03999840: Eculizumab to Cemdisiran Switch in aHUS [Internet]. [citado 14 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03999840>

162. NCT02352493: A Phase 1/2 Study of an Investigational Drug, ALN-CC5, in Healthy Adult Volunteers and Patients With PNH [Internet]. [citado 15 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02352493>

163. Hill A, Taubel J, Bush J, Borodovsky A, Kawahata N, Mclean H, et al. A Subcutaneously Administered Investigational RNAi Therapeutic (ALN-CC5) Targeting Complement C5 for Treatment of PNH and Complement-Mediated Diseases: Interim Phase 1 Study Results. *Blood*. 3 de dezembro de 2015;126(23):2413–2413.

164. Updated Results from Phase 1/2 Study of ALN-CC5 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [Internet]. Alnylam. 2016 [citado 15 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.alnylam.com/2016/12/05/aln-cc5-phase->

1-2-data-ash-2016/

165. Gerard C, Gerard NP. C5A Anaphylatoxin and Its Seven Transmembrane-Segment Receptor. *Annu Rev Immunol*. abril de 1994;12(1):775–808.
166. NCT02464891: Complement Inhibition in aHUS Dialysis Patients [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02464891>
167. Valentina Portalupi, Miriam Galbusera, Piero Luigi Ruggenenti, Nadia Rubis, Sara Gastoldi, Serena Bettoni, et al. Orally Administered Complement 5a Receptor Inhibitor CCX168 Shows Ex Vivo Anti-Thrombogenic Activity in a Phase 2 Study in End-Stage Renal Disease Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (ACCESS Study). *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:307A-308A.
168. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2003;8:501–20.
169. Joppi R, Bertele V, Garattini S. Orphan drug development is not taking off. *Br J Clin Pharmacol*. maio de 2009;67(5):494–502.
170. Oortwijn W, Sampietro-Colom L, Habens F, Trowman R. How can health systems prepare for new and emerging health technologies? The role of horizon scanning revisited. *Int J Technol Assess Health Care*. janeiro de 2018;34(3):254–9.
171. Miller KL, Lanthier M. Investigating the landscape of US orphan product approvals. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. dezembro de 2018 [citado 11 de setembro de 2019];13(1). Disponível em: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-018-0930-3>
172. BRASIL. Portaria Nº 2.531, de 12 de novembro de 2014. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. [Internet]. [citado 11 de setembro de 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html
173. Brasil. Decreto nº 9.245, de 20 de dezembro de 2017 - Institui a Política Nacional de Inovação Tecnológica na Saúde. [Internet]. [citado 10 de outubro de 2019]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/d9245.htm
174. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. janeiro de 2019;18(1):41–58.
175. Tatiana Aragão Figueiredo, Vera Lúcia Edais Pepe, Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 20:101–18.
176. Brasil. Portaria nº 1.297, de 11 de junho de 2019 [Internet]. [citado 9 de setembro de 2019]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou>
177. Fonseca DA, Amaral I, Pinto AC, Cotrim MD. Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. *Drug Discov Today*. março de 2019;24(3):867–72.
178. Simpson S, Cook A, Miles K. Patient and public involvement in early awareness and alert activities: an example from the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34(1):10–7.

Anexo 1 - Carta de aceite do artigo “*Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: produtos e repercussões*”, submetido à Revista de Saúde Pública.

Revista de Saúde Pública

Decision Letter (RSP-2018-1439.R2)

From: patricia.soarez@usp.br
To: gomespollyanna@yahoo.com.br
CC:

Subject: Revista de Saúde Pública - Decision on Manuscript ID RSP-2018-1439.R2

Body: 27/06/2019

Dear Mrs. Gomes:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil: produtos e repercussões" in its current form for publication in the Revista de Saúde Pública.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista de Saúde Pública, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. Patrícia Coelho de Soárez
Associate Editor, Revista de Saúde Pública
patricia.soarez@usp.br

Associate Editor: 1
Comments to the Author:
(There are no comments.)

Entire Scoresheet:

Date Sent: 27-Jun-2019

Anexo 2 - Normas para publicação na Revista de Saúde Pública.

a) Artigos Originais

Incluem estudos observacionais, estudos experimentais ou quase-experimentais, avaliação de programas, análises de custo-efetividade, análises de decisão e estudos sobre avaliação de desempenho de testes diagnósticos para triagem populacional. Cada artigo deve conter objetivos e hipóteses claras, desenho e métodos utilizados, resultados, discussão e conclusões.

Incluem também ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes) e artigos dedicados à apresentação e discussão de aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em saúde pública. Neste caso, o texto deve ser organizado em tópicos para guiar o leitor quanto aos elementos essenciais do argumento desenvolvido.

Instrumentos de aferição em pesquisas populacionais

Manuscritos abordando instrumentos de aferição podem incluir aspectos relativos ao desenvolvimento, a avaliação e à adaptação transcultural para uso em estudos populacionais, excluindo-se aqueles de aplicação clínica, que não se incluem no escopo da RSP.

Aos manuscritos de instrumentos de aferição, recomenda-se que seja apresentada uma apreciação detalhada do construto a ser avaliado, incluindo seu possível gradiente de intensidade e suas eventuais subdimensões. O desenvolvimento de novo instrumento deve estar amparado em revisão de literatura, que identifique explicitamente a insuficiência de propostas prévias e justifique a necessidade de novo instrumental.

Devem ser detalhados: a proposição, a seleção e a confecção dos itens e o emprego de estratégias para adequá-los às definições do construto, incluindo o uso de técnicas qualitativas de pesquisa (entrevistas em profundidade, grupos focais etc.), reuniões com painéis de especialistas, entre outras; o trajeto percorrido na definição da forma de mensuração dos itens e a realização de pré-testes com seus conjuntos preliminares; e a avaliação das validades de face, conteúdo, critério, construto ou dimensional.

Análises de confiabilidade do instrumento também devem ser apresentadas e discutidas, incluindo-se medidas de consistência interna, confiabilidade teste-reteste ou concordância inter-observador. Os autores devem expor o processo de seleção do instrumento final e situá-lo em perspectiva crítica e comparativa com outros instrumentos destinados a avaliar o mesmo construto ou construtos semelhantes.

Para os manuscritos sobre adaptação transcultural de instrumentos de aferição, além de atender, de forma geral, às recomendações supracitadas, é necessário explicitar o modelo teórico norteador do processo. Os autores devem também justificar a escolha de determinado instrumento para adaptação a um contexto sociocultural específico, com base em minuciosa revisão de literatura. Finalmente, devem indicar explicitamente como e quais foram as etapas seguidas do modelo teórico de adaptação no trabalho submetido para publicação.

O instrumento de aferição deve ser incluído como anexo dos artigos submetidos.

Organização do manuscrito

Além das [recomendações](#) mencionadas, verificar as seguintes instruções de formatação:

a) Artigo original:

- Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).
- Número máximo de tabelas e figuras: 5.
- Número máximo de referências: 30.
- Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

Anexo 3 - Carta de solicitação de permissão para acessar informações de Monitoramento do Horizonte Tecnológico elaborados pelo DGITIS*.

Brasília, 15 de março de 2018

Ao Senhor Diretor Artur Felipe Siqueira de Brito
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE
Ministério da Saúde - MS


Assunto: Solicitação de acesso a informações de Monitoramento e do Horizonte Tecnológico

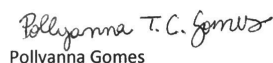
Eu, Pollyanna Teresa Cirilo Gomes, aluna de doutorado do Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia, estou desenvolvendo projeto a respeito do Monitoramento do Horizonte Tecnológico como instrumento apoiador de tomada de decisão em saúde no Brasil, sob orientação da professora Dra. Dayani Galato, professora adjunta do PGCTS/FCE/UnB.

Vimos requerer o acesso, e eventual cópia, das informações produzidas no âmbito da atividade de Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Departamento de incorporação de Tecnologias em Saúde.

O uso das informações visa estritamente o desenvolvimento do referido trabalho acadêmico e publicações científicas decorrentes, e poderá beneficiar o departamento, dando ainda mais visibilidade ao trabalho do DGITS neste campo do conhecimento.

Desde já agradecemos a atenção e pedimos deferimento.


Dayani Galato
Universidade de Brasília


Pollyanna Gomes
Universidade de Brasília

Autorizo acesso às informações necessárias
para essa finalidade.

BRASÍLIA, 15 DE MARÇO DE 2018


Artur Felipe Siqueira de Brito
Diretor - DGITS/SCTIE/MS
SIAPE: 2411855

*O nome do departamento mudou de Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) em 2019.