

Doenças raras, drogas órfãs e as políticas para avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde

Hillegonda Maria Dutilh Novaes* 

Patrícia Coelho de Soárez* 

Resumo

O texto se propõe a discutir o problema das doenças raras e drogas órfãs no contexto da ciência e da prática médica, sobretudo no que se refere ao desenvolvimento tecnológico produzido nesse âmbito, e ao processo de avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. Esses processos têm gerado impactos importantes sobre a teoria, prática e políticas da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Desenvolveu-se um estudo teórico, baseado em revisão de literatura das áreas da Medicina, Sociologia da Medicina, Ciência e Tecnologia em Saúde e Saúde Coletiva, com o objetivo de discutir esta questão a partir de uma abordagem interdisciplinar. Entre as doenças raras, foram privilegiadas aquelas decorrentes de alterações genéticas, por constituírem casos paradigmáticos para a compreensão dos desafios implicados à Medicina. A partir dos anos 1970, ocorreram mudanças significativas nas formas de diagnosticar, classificar e conhecer essas doenças, nas perspectivas clínica, laboratorial e epidemiológica, bem como nas propostas de tecnologias de prevenção e intervenção desenvolvidas. A ATS desenvolveu-se a partir de 1970 como uma área de conhecimentos e práticas, visando contribuir para o embasamento científico e institucional das políticas de inovação nos sistemas de saúde. Os países têm enfrentado desafios relacionados à sustentabilidade dos seus sistemas de saúde, impulsionados pelo desenvolvimento científico e tecnológico e inovações médicas, pelo poder econômico e político das indústrias, por expectativas aumentadas, populações envelhecidas e desigualdades políticas e sociais. Discursos

*Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

que expressam diferentes visões científica, tecnológica e política na medicina e nas políticas de saúde colocam dificuldades para o diálogo. Enquanto isso, a sociedade, marginalizada do mundo dos especialistas, enfrenta muitos problemas em compreender, fazer-se ouvir e participar da construção de novas perspectivas sobre a saúde e a doença, que respondam aos seus problemas.

Palavras-chave: Avaliação de Tecnologias em Saúde, Políticas de saúde, Sociologia da saúde, Genoma, Biotecnologia.

Rare diseases, orphan drugs and policies for evaluating and incorporating technologies into health systems

Abstract

This work discusses the problem of rare diseases and orphan drugs in the context of the medical science and practice, especially regarding the technological development, innovation, evaluation and incorporation of technologies in health systems and their impacts on theory, practices and policies on Health Technology Assessment (HTA). A thematic review of scientific literature was conducted involving the areas of Medicine, Sociology of Medicine, Health Science and Technology and Public Health, in order to provide an interdisciplinary approach to the issue. The study focuses on rare diseases caused by genetic mutations, as they are paradigmatic for understanding the challenges posed to the medical field. Since the 1970s, changes have occurred in Medicine, in the ways of diagnosing, classifying and studying such diseases, from clinical, laboratorial and epidemiological perspectives, as well as in the development of technologies for prevention and intervention. As of 1970, HTA has developed as an area of knowledge and practice aimed at contributing to the scientific and institutional foundations of innovation policies in health systems. Countries have been facing challenges to the sustainability of their health systems, which stem from scientific and technological development and medical innovations, economic and political power of corporations, increased expectations, aging populations and political and social inequalities. Discourses carrying disparate scientific, technological and political views on medicine and health policies coexist, posing difficulties to dialogue. Meanwhile, society, marginalized from the world of specialists, faces many problems in understanding such discourses, being heard and participating in the construction of new perspectives on health and disease that offer answers to their problems.

Keywords: Health Technology Assessment, Health policies, Sociology of health, Genome, Biotechnology.

Considerações preliminares

As formas de compreender e viver a saúde e a doença na história da humanidade modificaram-se ao longo do tempo e estiveram sempre relacionadas ao modo de estar no mundo dos indivíduos e à compreensão socialmente construída do sofrimento físico e mental (Novaes, 1997). Dentre uma ampla literatura sobre o tema, autores como Georges Canguilhem (*O normal e o patológico*, 2009 [1943]) e Michel Foucault (*O nascimento da clínica*, 2004 [1963]) entre outros, foram fundamentais nos estudos nacionais em Saúde Coletiva, nas últimas décadas, particularmente em relação às análises sobre a construção do conhecimento e às práticas da Medicina Moderna e suas inserções em contextos históricos específicos (Camargo, 2018).

A explicação sobre a causa das doenças sempre influenciou o modo de reconhecê-las, descrevê-las e tratá-las. Na Antiguidade, a percepção das doenças tinha base mágico-religiosa – elas representavam manifestações de castigo divino e sua cura devia ser buscada com os deuses. Essa concepção passou por importante transformação na Grécia Antiga e nos escritos de Hipócrates: as causas das doenças passaram a ser associadas a desequilíbrios entre os quatro elementos fundamentais da natureza, o que implicou grandes transformações nas práticas do cuidado dos doentes, promovendo as condições para, no futuro, a conformação da Medicina como ciência, tecnologia e prática específica. Nas religiões de tradição judaico-cristãs, doenças são consideradas indicações da vontade divina – no entanto, elas se manifestam no corpo segundo processos que são próprios a este: é no corpo que se busca a cura. Ao longo da Idade Média se desenvolveram os conhecimentos anatômicos e fisiológicos, assim como a chamada “teoria dos miasmas”¹ – importante na Medicina do século XVIII –, que atribui a

¹Teoria biológica formulada por Thomas Sydenham e Giovanni Maria Lancisi durante o século XVII. Segundo a teoria, as doenças eram causadas pelo miasma, vapor venenoso ou névoa cheia de partículas de matéria decomposta (miasmata). Para a posição miasmática, as doenças eram o produto de fatores ambientais, como água contaminada, falta de ar e condições higiênicas ruins.

causa das doenças à ação de elementos da natureza e do ambiente social sobre o corpo. No século XIX, a Medicina Clínica integrou os conhecimentos anatômicos, fisiológicos e bacteriológicos, desenvolvendo formas de observação e registros de sinais e sintomas nos doentes, localizando-os nos órgãos e criando uma nosologia e classificação das doenças que ainda influenciam as atualmente utilizadas (Novaes, 1997; Scliar, 2007).

As doenças mais frequentes que afetavam um grande número de pessoas, como as epidemias ou doenças e lesões causadas por alterações climáticas e guerras, sempre tiveram impacto no desenvolvimento diagnóstico e terapêutico na Medicina e na Saúde Pública. A fome, as epidemias e as guerras, parte das transformações políticas, econômicas e sociais do desenvolvimento capitalista, frequentemente caminharam juntas. Esses fenômenos causaram muitos sofrimentos e, ao mesmo tempo, constituíram-se em contextos que levaram a grandes avanços científicos e técnicos em diferentes áreas da prática médica, como a cirurgia, a clínica, a nutrição e as doenças infecciosas (Delaporte, 1989).

Apesar do maior destaque para doenças consideradas socialmente mais ameaçadoras, outras também estiveram presentes, menos frequentes e visíveis, porém, igualmente causadoras de sofrimento. Entre essas, destacamos como de interesse para análise a literatura sobre malformações identificadas no nascimento, das quais parte recebia atenção especial por serem consideradas assustadoras, “monstruosas”. Desde Aristóteles, crianças nascidas com essas malformações eram consideradas “prodígios”, portadoras de mensagens para a humanidade, de demonstração do poder divino manifesto na alteração da forma e dos mecanismos presentes na natureza. Na Idade Média, essas doenças estiveram associadas a pecados cometidos por indivíduos ou grupos sociais, sendo objetos de curiosidade popular e, ao mesmo tempo, de interesse científico. Para melhor compreendê-las, foram utilizados conhecimentos da anatomia e embriologia, que permitiram a emergência de elaboradas classificações quanto às suas causas, desde causas superiores, como a ira divina e fatores ambientais, até as inferiores, como alterações no sêmen e na constituição e saúde maternas (Bates, 2005).

Essas considerações preliminares têm por objetivo apontar a amplitude histórica e social e complexidade do tema que nos propomos abordar: o problema das atualmente denominadas doenças raras (DR) e drogas órfãs (DrO), no contexto das políticas de incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde e suas repercussões sobre a teoria e prática da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

A denominação de “doenças raras” é atribuída a algumas enfermidades quando seus portadores são em número inferior a 200.000 pessoas (definição adotada nos EUA) ou inferior a 1/2.000 pessoas (definição adotada na União Europeia). No Brasil, adotou-se a definição da Organização Mundial de Saúde (doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos). Já as definições de doenças ultrarraras (DUR), não menos arbitrárias, utilizam critérios de prevalência ainda mais restritos. São enfermidades crônicas e progressivas graves, que muitas vezes colocam a vida em risco. A grande maioria das doenças raras já identificadas tem origem em alterações genéticas, mas existem também doenças infecciosas, doenças autoimunes e algumas variações de câncer consideradas raras. O número de doenças genéticas registradas em repositório de dados como a *Orphanet* (Orphanet, 2018) aumenta constantemente e poderia estar próximo de 7.000. Supõe-se que o número de doenças estudadas seja maior, pois o repositório se baseia em descobertas publicadas.

Entre as doenças raras, foram privilegiadas no presente estudo aquelas decorrentes de alterações genéticas, por constituírem casos paradigmáticos para a compreensão dos desafios que colocam para a Medicina. A partir dos anos 1970, ocorreram mudanças significativas nas formas de diagnosticar, classificar e conhecer essas doenças, nas perspectivas clínica, laboratorial e epidemiológica, bem como nas propostas de tecnologias de prevenção e intervenção desenvolvidas. Sua raridade e ênfase nas características genéticas individuais, além da crescente visibilidade social como problema de saúde impactam os conhecimentos e práticas utilizadas nas políticas de incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde.

Para os propósitos deste texto, desenvolveu-se um estudo teórico, baseado em revisão de literatura das áreas da Medicina, Sociologia da Medicina, Ciência e Tecnologia em Saúde e da Saúde Coletiva, com vistas a discutir, a partir de uma abordagem interdisciplinar, esta que é uma questão científica relevante e atual.

Desenvolvimento científico e tecnológico e as doenças raras genéticas

Mostra-se extraordinariamente difícil compreender o significado e alcance do intenso desenvolvimento científico e tecnológico da biologia molecular a partir da segunda metade do século XX. Esse foi o período em que a biologia se agregou às áreas de física, química, matemática e informática, tornando-se a ciência de referência para conhecer as transformações da natureza animal e vegetal. Ela modificou a compreensão dos processos que regem o mundo que conhecemos, ao descortinar um mundo interior aos seres vivos, em que a instabilidade e a capacidade de transformação constituem a regra para a sobrevivência, e propiciou a identificação de possibilidades de intervenção e o desenvolvimento da biotecnologia. O marco fundador da biologia molecular seria a proposição, em 1953, por um grupo de pesquisadores ingleses liderados por James Watson e Francis Crick, de um modelo para a estrutura de uma grande molécula de ácido nucleico celular, o Ácido Desoxirribonucleico (DNA), baseado em imagens de raios-X do DNA obtidas por Rosalind Franklin. O modelo da dupla hélice, como ficou conhecido, conteria o código utilizado pelas células para seu programa de crescimento e multiplicação. Ou seja, são eventos muito recentes (Gros; Mayor, 1993).

A genética enquanto ciência da hereditariedade teria sido fundada quando da formulação por Gregor Mendel, em 1866, de leis gerais sobre a transmissão de características genéticas que, ao serem redescobertas em 1900, passaram a ser aprofundadas nas décadas seguintes. Interessante notar, foi também a partir dessa época que a eugenia, enquanto discurso

científico e político, se disseminou, com ênfase na identificação de atributos genéticos que caracterizariam as raças humanas como intrinsecamente superiores ou inferiores. Atualmente, o conhecimento genético aplicado na prática clínica – como, por exemplo, na genética médica e suas propostas de identificação de doenças congênitas durante a gestação; em programas de rastreamento de doenças ao nascer; em serviços de aconselhamento genético e, mais recentemente, em diagnóstico e terapia gênica – dá concretude à forma como os “erros” genéticos, que estão na base dessas doenças, são apresentados e vivenciados por profissionais de saúde, sujeitos portadores, famílias e as sociedades. A discussão sobre o risco de possíveis implicações eugênicas e éticas nas suas práticas está presente na literatura, com pontos de vista que se dividem em perspectivas mais positivas ou mais negativas (Kevles; Hood, 1992; Phelan *et al.*, 2013; Cooley, 2016).

O desenvolvimento da biologia molecular passa por uma série de inovações nos conceitos e métodos utilizados em laboratórios de pesquisa articulados a serviços médicos. Essa prática demanda a utilização de estratégias de agrupamento e periodização para visualizar as grandes inflexões que levaram a mudanças paradigmáticas científicas e tecnológicas. Uma dessas classificações identifica três grandes períodos históricos: 1) o anterior aos marcadores polimórficos de DNA² (1956-1979); 2) o do pré-genoma (1980-2001); e 3) o do pós-genoma (2002-2010). O primeiro período é considerado a era de desenvolvimento da teoria genética baseada na biologia molecular. No segundo período, a descoberta de marcadores polimórficos de DNA permitiu o desenvolvimento de painéis de marcadores no genoma. Esses painéis funcionam como uma espécie de “mapa” de localização, ao longo da cadeia de DNA, do conjunto de genes expressos que podem estar relacionados a alterações no organismo vivo. Esses marcadores foram utilizados principalmente para identificar genes causadores de doenças mendelianas (doenças hereditárias de gene único), como são predominantemente os das doenças genéticas raras,

²Sequências de DNA que revelam polimorfismos, variações fenotípicas que podem ser separadas em classes distintas e bem definidas.

permitindo a identificação de casos a partir de informações familiares. Esse período seria de descobertas genéticas que informaram o rastreamento e a prevenção de doenças com herança mendeliana (dominante/recessivo), por meio da identificação de substâncias resultantes de metabolismo alterado no sangue e na urina. No terceiro período, após a publicação dos resultados do sequenciamento do Genoma Humano, em 2001³, e o desenvolvimento de grandes painéis de marcadores, foi possível iniciar a identificação de alterações genotípicas sem necessidade de informações fenotípicas prévias e estudar doenças complexas em que múltiplos fatores genéticos e ambientais interagem ao longo da vida (Fallin et al., 2016).

Após 2010, ampliou-se o potencial de sequenciamento genético que permite a identificação de alterações genéticas em um indivíduo, para depois se buscar identificar as relações de causalidade com fenótipos conhecidos. O mapeamento do genoma humano, com o desenvolvimento tecnológico do sequenciamento genético e da computação, que permitiu a utilização de metodologias de tipo *big-data*, tem sido o principal motor da ampliação do conhecimento genético (Fallin et al., 2016).

Decorrentes desse desenvolvimento, as novas tecnologias de sequenciamento denominadas de *next-generation sequencing* (NGS) – conhecidas como *whole-exome-sequencing* (WES)⁴ e *whole-genome-sequencing* (WGS) – apresentam diferenças importantes no potencial de utilidade diagnóstica. Ambas tecnologias dependem da validação das mutações genéticas detectadas, a qual depende da utilização de bases de dados de doenças genéticas já identificadas. A introdução do WES, em 2012, permitiu a identificação de 130 novas doenças no mesmo ano.

³O Projeto Genoma Humano foi um programa internacional de pesquisa colaborativa, cujo objetivo era o mapeamento completo e a compreensão de todos os genes dos seres humanos. O projeto publicou o primeiro rascunho do genoma humano na revista *Nature* em fevereiro de 2001, com a sequência dos três bilhões de pares de bases do genoma completo, cerca de 90% completos.

⁴O exoma é a fração do genoma que codifica as proteínas. O genoma humano é composto de 3 bilhões de bases (A, T, C e G), mas os genes compõem somente 1 a 2% do total. As regiões do DNA genômico que codificam os aminoácidos de cada gene são os exons, e neles estão localizadas 85% das mutações que causam doenças mendelianas.

Produtos baseados no WES já podem ser adquiridos comercialmente: têm preços mais acessíveis e são dotados de boa sensibilidade, permitindo a identificação mais precisa de mutações genéticas presentes no exoma. Já o WGS, que analisa todo o genoma humano, é uma tecnologia muito cara e apresenta ainda baixa especificidade, isto é, detecta com frequência mutações de significado patofisiológico não confirmado ou desconhecido (Boycott *et al.*, 2013; Priest, 2017; Pogue *et al.*, 2018).

O alcance dessas tecnologias tem limitações que nem sempre ficam claras quando da sua divulgação mais ampla para a sociedade. As tecnologias de sequenciamento não são capazes de detectar anomalias cromossômicas (variações citogenéticas). O conhecimento das consequências metabólicas das mutações depende do desenvolvimento da biologia molecular em geral e do que tem sido chamado de metabolômica⁵, o estudo do conjunto dos metabólitos produzidos ou modificados pelo organismo em que ainda há muito a ser descoberto (Tebani *et al.*, 2016; Adams; Eng, 2018)

Esse desenvolvimento científico intenso, considerado amplo e promissor para a cura de enfermidades, contribuiu para que as doenças genéticas passassem a ter crescente visibilidade social. Apesar de, individualmente, serem consideradas doenças raras, por serem numerosas [mais de 7.000 já foram identificadas] podem representar parcela importante da população.

Os desafios atuais ao diagnóstico e tratamento das DR genéticas são apresentados na literatura especializada como dependendo essencialmente da descoberta, caracterização e divulgação de novos genes a elas associados, assim como do desenvolvimento tecnológico de drogas capazes de atuar de forma eficaz sobre o gene e/ou suas manifestações metabólicas (Boycott; Ardigó, 2018). Nessa perspectiva, as identidades clínicas e sociais das doenças, construídas pela medicina moderna e pelo desenvolvimento

⁵A metabolômica faz parte das ciências ômicas que buscam entender o funcionamento celular dos organismos e suas alterações biológicas. É definida como estudo das alterações dos metabólitos. Tem aumentado a compreensão, em nível molecular, de diversas patologias, com várias áreas de aplicação, incluindo detecção de biomarcadores, desenvolvimento de novos tratamentos e diagnósticos.

científico em diversas áreas ao longo do tempo, passam a ser relativizadas ou mesmo consideradas superadas.

As doenças raras genéticas fazem parte de um grupo de doenças denominadas doenças órfãs (DO). Além das doenças genéticas são também denominadas doenças órfãs variações em tipos de câncer, doenças autoimunes, degenerativas e infecciosas. O termo enfatiza a sua não inserção em categorias clínicas clássicas, como as adotadas na Classificação Internacional das Doenças/CID da Organização Mundial da Saúde (Azie; Vincent, 2012). Muitas alterações genéticas não têm significado clínico e, quando consideradas doenças, apresentam quadros clínicos variáveis (Van Karnebeek *et al.*, 2018).

Um aspecto particularmente importante para a compreensão das repercussões desse desenvolvimento científico e tecnológico na prática médica diagnóstica e terapêutica é a afirmação frequente de que agora se tornou possível, de fato, desenvolver a medicina de precisão ou personalizada⁶. Embora reconhecendo-se a continuada relevância do encontro entre uma pessoa portadora de um sofrimento e um médico (que formula hipóteses, diagnósticos diferenciais e orienta o cuidado no manejo clínico geral, oferece aconselhamento genético e propostas terapêuticas) para que os impactos prometidos pela ciência e tecnologia possam ser alcançados (Van Karnebeek *et al.*, 2018), mostra-se suficiente considerar apenas a dimensão biológica individual.

A ênfase na localização da doença no gene contribui para uma perspectiva de soluções a serem alcançadas pela ciência e tecnologia, em que perde relevância o conhecimento das condições sociais e de vida dos doentes e dos sistemas de saúde. A definição de medicina personalizada como uma abordagem sistêmica, em que são identificadas as relações entre uma condição física, fatores internos e externos e uma estrutura molecular,

⁶Modelo médico que propõe a personalização dos cuidados de saúde, com decisões e práticas adaptadas ao doente individualmente mediante a utilização de informação genética ou outra. O interesse pela medicina personalizada tem crescido ultimamente, porque os diagnósticos e tratamentos existentes não são totalmente precisos e seguros e o conhecimento desenvolvido a partir do Projeto Genoma Humano poderia torná-los melhores.

é bastante reveladora (Tebani *et al.*, 2016). Mostra-se significativa a proposta apresentada pelo International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC) para o período de 2017-2027. O IRDiRC é uma associação internacional fundada em 2011, integrada por várias instituições acadêmicas médicas, de pesquisa, associações de portadores de doenças e indústria da saúde, localizadas principalmente nos países desenvolvidos. Em sua proposta, a associação apresenta a seguinte visão para as suas atividades: permitir que todas as pessoas vivendo com uma doença rara possam receber diagnóstico preciso, cuidado e terapia disponível no prazo de um ano, após o contato com um serviço de saúde. Para viabilizar esse objetivo, a associação defende a integração ativa e contínua entre pesquisadores, indústria, médicos e associações de pacientes em escala global, articulada por meio da construção de redes e de grandes bases de dados. A atuação integrada desses agentes, com o objetivo de promover a incorporação e acesso a tecnologias específicas, é considerada como um novo fato científico, social e político (Austin *et al.*, 2018).

Para que as terapias para as doenças raras possam alcançar uma fração do sucesso obtido no seu diagnóstico, o desenvolvimento de medicamentos ou drogas órfãs (DrO) que, segundo estimativas, logrou lançar no mercado europeu e americano em torno de 400 produtos nos últimos anos, deverá ser aprimorado, pois apenas 10% das doenças genéticas conhecidas teriam hoje alternativas terapêuticas (prevenção e tratamento). Por isso, recomenda-se que a metodologia dos ensaios clínicos seja modificada e passe a se basear apenas em populações de portadores da doença, com adoção de desfechos clínicos possíveis e participação direta dos pacientes, o que diminuiria sua duração e custo. Apesar de terem sido propostas legislações específicas para ampliar a oferta de drogas órfãs (por exemplo, via a adoção de medidas especiais de regulação da incorporação desses medicamentos nos sistemas de saúde), há ainda a necessidade de uma maior articulação

internacional e *advocacy*⁷ junto às agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), dos sistemas de saúde e das autoridades médicas para o seu desenvolvimento (Azie; Vincent, 2012).

As drogas órfãs custam, atualmente, em média, cinco vezes mais do que as drogas convencionais e o aumento do acesso a elas pelos pacientes – mantendo-se, ao mesmo tempo, o equilíbrio financeiro dos pagadores e o retorno dos investimentos das companhias – depende da adoção de novas estratégias ao longo do processo. No entanto, não ficam claras quais poderiam ser essas estratégias adicionais (Boycott; Ardigó, 2018). Uma das possibilidades seria o envolvimento direto das instituições acadêmicas, que poderiam adotar diferentes modelos de desenvolvimento de medicamentos e de colaboração com a indústria (Boycott et al., 2013). As drogas órfãs têm sido produzidas pelas chamadas *big pharmas* (grandes multinacionais do setor farmacêutico) e por pequenas e médias empresas de base tecnológica, essencialmente localizadas nos EUA e na Europa, e os lucros obtidos têm sido variáveis, por empresa e ao longo dos anos. Portanto, mostra-se difícil uma visão mais objetiva da sua rentabilidade, que parece ser, no entanto, maior do que tem sido aventada (Melnikova, 2012; Morel et al., 2016). Instituições e pesquisadores brasileiros participam de diversas iniciativas internacionais de desenvolvimento de tecnologias para diagnóstico e terapias genéticas e têm participado do desenvolvimento de estudos de prognóstico (*forecasting*) estratégico, mas em escala restrita e como colaboradores (Cabral et al., 2018).

Do ponto de vista tecnológico e de inovação, as drogas órfãs enfrentam ainda obstáculos importantes na clara identificação fenotípica das doenças genéticas. Essas doenças comumente decorrem de mutações que levam a ganho de função (geralmente dominantes), polimorfismos que levam a perda de função (geralmente recessivos) e deleção, transposição ou inserção de

⁷O termo *advocacy* é utilizado como sinônimo de defesa e argumentação em favor de uma causa. É um processo de reivindicação de direitos que tem por objetivo influenciar a formulação e implementação de políticas públicas que atendam às necessidades da população.

genes. As correções ou inibições de ganhos de função têm-se mostrado mais acessíveis e o exemplo frequentemente citado é o Cerezyme, desenvolvido para o tratamento da doença de Gaucher e considerado uma das DrO mais caras no mundo. Nos EUA, o tratamento custa entre US\$100.000 e US\$400.000 por ano, dependendo da idade do paciente (criança ou adulto). Diferentemente, a terapia de reposição para perdas de função pela farmacoterapia é menos viável e depende mais do desenvolvimento metabólico e de um maior aprimoramento das técnicas de terapia genômica (Côté; Keating, 2012; Boycott *et al.*, 2013; Pogue *et al.*, 2018).

A terapia genômica retoma fôlego após muitas decepções em período anterior, uma vez que, atualmente, são consideradas promissoras as tecnologias baseadas em transinfecção *in vivo* com vírus modificados, utilização de micro-RNA e células tronco pluripotentes desenvolvidas em modelos *in vitro*. Entretanto, a esperança para o domínio tecnológico da modificação e editoração da sequência de DNA de pacientes com doenças genéticas eclodiu com a recente descoberta e adaptação de nucleases bacterianas no desenvolvimento do sistema *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR-Cas9⁸). Essa inovação na terapia genômica é considerada revolucionária, podendo impactar fortemente o desenvolvimento tecnológico na área e vir a realizar o sonho da medicina de precisão completa, com diagnóstico e terapêutica articulados. No entanto, seu potencial para a intervenção no genoma humano tem levado a discussões entre cientistas, instituições e grupos de interesse, suscitando novas questões éticas e legais que precisam ser equacionadas com anterioridade à utilização dessa tecnologia em produtos de uso clínico ampliado (Phillips, 2012; Baltimore *et al.*, 2015; Collins; Gottlieb, 2018; Pogue *et al.*, 2018; The Lancet, 2018).

Desenvolvimento tecnológico e inovações para terapia genômica já foram apresentados nas últimas décadas, levando a debates entre lideranças

⁸CRISPR-Cas9 é um método de manipulação genética que permite a geneticistas e pesquisadores médicos editarem partes do genoma removendo, adicionando ou alterando seções do DNA.

científicas como em Asilomar/USA, em 1975, quando foram elaboradas recomendações para a experimentação em RNA recombinante. Em 2015, a *U.S. National Academy of Sciences* e a *National Academy of Medicine* propuseram a realização de encontro semelhante para as tecnologias de edição gênica com base também nos insucessos e problemas ocorridos na utilização mais recente do desenvolvimento de clones com base em células tronco (Jasanoff, 2015). Na União Europeia, em particular pela atuação da Comissão Europeia no programa *Science with and for Society – SwafS* (ciência com a para a sociedade), estão sendo desenvolvidos debates e propostas para uma governança científica ampliada, com participação não apenas de cientistas mas da sociedade, em uma perspectiva democrática que tem sido chamada de Iniciativa para a Inovação Responsável, fundada em quatro dimensões nucleares: antecipação, reflexividade, inclusão e responsividade. Responsividade implica a necessidade de novos padrões e regulamentos para a avaliação de tecnologias, transparência, reconhecimento de contextos éticos e sociais, entre outros. Essa iniciativa se propõe dialogar com a Avaliação de Tecnologias em Saúde, nas suas dimensões conceitual, metodológica, institucional e política (Stilgoe *et al.*, 2013).

A ATS, área de conhecimentos e práticas, constitui-se atualmente como base científica para as políticas de avaliação e incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde. Sua base científica é multidisciplinar e utiliza principalmente conhecimentos produzidos nas áreas da Medicina, Epidemiologia, Estatística, Economia e Ciências Humanas para construir seus conceitos e métodos próprios. Nesse sentido, também sofre o impacto do desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação relativo a doenças raras genéticas e das mudanças na prática médica e nas demandas da sociedade, que levam ao questionamento de suas bases científicas e práticas políticas. A análise desse impacto mostra-se relevante para complementar a discussão que vimos desenvolvendo sobre a complexidade dos caminhos entre a ciência e a sociedade.

As novas doenças raras genéticas e os impactos sobre as políticas de avaliação e incorporação de tecnologias em saúde

A expansão dos sistemas de saúde nas décadas que se seguiram à Segunda Guerra Mundial, enquanto parte de políticas sociais e econômicas do *welfare state* – acompanhada do processo de desenvolvimento científico e tecnológico na área da saúde e do crescimento do setor econômico voltado à produção de bens e serviços destinados ao mercado – levou ao desenvolvimento de estratégias e políticas voltadas a permitir maior controle sobre a incorporação dessas tecnologias e serviços nos sistemas de saúde, com vistas a garantir segurança, eficácia e efetividade para os pacientes na assistência oferecida. Para tanto, foram implantadas nos países instâncias responsáveis pela vigilância sanitária e pela ATS (Novaes, 2006). No entanto, nas últimas décadas as políticas de bem-estar passaram a ser questionadas e limitadas em muitos países. Também sua sustentabilidade financeira passou a ser discutida, em especial no âmbito da previdência e na área da saúde (Huber; Niedzwiecki, 2018).

A Avaliação de Tecnologias em Saúde consolidou-se como prática científica e tecnológica, primeiramente nos sistemas de saúde dos países desenvolvidos. Ao longo das últimas quatro décadas, a presença e visibilidade da ATS como política de saúde disseminaram-se na Europa, América do Norte, Austrália e, mais tardiamente, nos países em desenvolvimento (Banta; Almeida, 2009). Em uma perspectiva histórica, a expansão e difusão do conceito de ATS na literatura científica nos últimos 40 anos pode ser dividida em três fases: fortalecimento do campo científico (1978-1987), legitimação nas áreas políticas (1988-2002) e institucionalização e desenvolvimento internacional (2003-2013) (Benoit; Gorry, 2017).

Desde a metade dos anos 1990, todos os sistemas de saúde dos países da Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) e a maioria dos países “de renda média” introduziram a utilização da ATS nos seus processos de decisão para incorporação de tecnologias, com especificidades

nacionais (Torbica *et al.*, 2018). Essa prática foi institucionalizada por meio da criação de agências de ATS que assumiram a responsabilidade de fornecer aos gestores avaliações fundadas em conhecimento científico sobre a eficácia, efetividade e eficiência, para um conjunto amplo de tecnologias, incluindo produtos farmacêuticos, equipamentos médicos e intervenções clínicas (Benoit; Gorry, 2017).

A razão política para a criação das agências de ATS seria a necessidade de haver uma instância especificamente voltada a informar os formuladores de políticas sobre as implicações do desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias de saúde. As agências estariam situadas na fronteira entre a pesquisa e a política, estando aptas a prover respostas cientificamente sólidas, transparentes e legítimas às demandas e permitindo maior participação da sociedade (Gauvin *et al.*, 2010). Afirma-se que sua participação nos processos de incorporação e utilização das tecnologias de saúde contribuiria para a equidade e acesso aos serviços de saúde, maior eficiência na alocação de recursos, melhor efetividade e qualidade dos serviços e maior sustentabilidade financeira do sistema de saúde (Novaes; Soárez, 2016). Essa relação não se mostra de fácil comprovação, dada a inexistência de provas contrafactuais, mas a ATS é um dos exemplos mais acabados de propostas de políticas que têm sua legitimidade e força política fundadas na neutralidade do conhecimento científico, característica dos anos pós-guerra com suas concepções sobre o poder da ciência no desenvolvimento social e econômico (Drummond, 2013). O processo de internacionalização da ATS – que pode ser observado na criação de redes e no progressivo aumento do número de agências integrantes da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), atualmente com 49 membros – é também um elemento importante para a sua atuação política (Novaes; Soárez, 2015).

Ao longo dos últimos anos, a ATS apresentou desenvolvimento metodológico e expansão da sua influência no meio científico e entre os gestores em saúde. Enquanto prática institucionalizada, ela se propõe identificar e tornar explícitos conjuntos de critérios que podem contribuir

para a decisão entre usos diferentes dos escassos recursos, em contextos específicos. Apoiar-se, portanto, na ideia da racionalidade técnico-científica – considera evidência (informação ou conhecimento verdadeiro) apenas o que tem base científica, adota critérios para a avaliação e aplica métodos “padronizados” aos processos –, buscando criar condições de legitimidade social para superar os conflitos de interesse sempre presentes na incorporação de tecnologias em sistemas de saúde (Novaes; Soárez, 2015).

As evidências utilizadas na ATS referem-se ao perfil epidemiológico da população, gravidade da doença e tecnologias disponíveis; à tecnologia avaliada, tais como benefício clínico (principalmente impacto clínico e segurança), inovação (novidade e natureza do tratamento) e impacto socioeconômico (impacto na saúde pública, impacto na perda de produtividade). Outros critérios são a eficiência (custo, relação de custo-efetividade) e considerações éticas e de equidade (Angelis *et al.*, 2018).

A eficácia da nova tecnologia, passo inicial, deverá estar preferencialmente baseada em estudos considerados de base científica sólida, como os Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), ou as abordagens de coleta de dados secundários (revisões sistemáticas da literatura) e síntese de dados (meta-análise). Os ECR são considerados o padrão-ouro na pesquisa clínica na avaliação da eficácia de uma tecnologia em saúde. São estudos complexos, que implicam fases sucessivas, nos quais se deseja construir um conhecimento com a máxima objetividade sobre os processos biológicos nos pacientes, sem contaminação pela subjetividade dos médicos ou dos interesses do fabricante, e devem representar o benefício a ser alcançado por todos os pacientes portadores da doença em foco, não de indivíduos isolados (Schulz *et al.*, 1995).

Os processos de avaliação geralmente incluem também uma avaliação de custo-efetividade (ou custo-utilidade) da nova terapia comparada com

os tratamentos existentes para a referida doença.⁹ Se, nos ensaios clínicos, se busca identificar benefícios possíveis para os portadores da doença, nas avaliações econômicas busca-se identificar os benefícios potenciais para esses pacientes até o ponto em que não impliquem restrições na atenção à população. Ou seja, a perspectiva de interesse coletivo está na base tanto dos ensaios clínicos quanto dos estudos econômicos utilizados na ATS.

O conflito entre os interesses do indivíduo e aqueles da sociedade ou comunidade – sempre presente, porém manifesto de forma distinta ao longo da história – tem sido objeto de análise por inúmeros autores e foge ao escopo deste texto. Consideramos, no entanto, que é possível tomar como ideia amplamente aceita que, a partir do final do século XX, o individualismo como valor social, a transformação dos direitos individuais em direitos humanos universais cada vez mais amplos e o fortalecimento da bioética adquiriram maior protagonismo social, trazendo benefícios para indivíduos e grupos sociais marginalizados. Ao mesmo tempo, por fatores diversos e não necessariamente por incompatibilidade com esses movimentos, perderam influência em muitos contextos os valores sociais associados à ideia de justiça social, bem comum ou bem público (Beitz, 2001; Ter Meulen, 2016; Hussain, 2018).

As associações de pacientes com DR genéticas pautam suas demandas por acesso às DrO com base nos princípios dos direitos humanos e têm desempenhado papel fundamental na promoção da visibilidade social das pessoas portadoras dessas doenças. No final de 2013, constavam na base de dados da Orphanet cerca de 2500 associações de portadores de doenças específicas. Alianças nacionais de associações de pacientes foram estabelecidas na maioria dos países europeus para fornecer aos pacientes uma voz comum e visibilidade na política nacional, especialmente no

⁹A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) é comparada com a de outras intervenções de saúde no contexto específico e seus resultados são julgados à luz de um “limiar de custo-efetividade” (Drummond *et al.*, 2007). Esse limiar representaria o valor máximo do aumento de gastos por unidade de benefício obtido suportado pela economia do país em questão.

desenvolvimento de planos nacionais para as DR genéticas (Rodwell; Aymé, 2015).

Esses órgãos de defesa dos pacientes, como por exemplo a *National Organization for Rare Disorders* (NORD) nos Estados Unidos, e a *European Organization for Rare Diseases* (EURODIS), tiveram importância fundamental na formulação de legislações pioneiras nos EUA e na Europa. Estes órgãos influenciam prescritores, agências reguladoras e órgãos governamentais e fazem *lobby* junto aos governos para que haja disponibilidade e acesso às DrO e tratamentos associados, independentemente do seu alto preço. Os órgãos de defesa de pacientes têm estabelecido parcerias com agências reguladoras, como é o caso da EURODIS com a *European Medicines Agency* (EMA) (Gammie et al., 2015).

No Brasil, essas associações foram compreendidas como grupos de interesse na visibilidade ampliada da identidade “DR”, chamando à responsabilidade a esfera pública – executivo, legislativo e judiciário – de maneira a garantir o direito à saúde, principalmente no Sistema Único de Saúde (SUS). Esse movimento associativo de pessoas com DR e seus familiares estabelecem redes, expandem fronteiras identitárias e ampliam seus limites geográficos, o que tem permitido transformar indivíduos em sujeitos. Essa dinâmica tem contribuído para a construção de uma consciência política, trazendo à tona outras demandas por acesso à saúde, aos direitos sociais e humanos, em uma rede complexa de interações e interesses (Moreira et al., 2018). As DrO ainda não eram muito frequentes nas demandas judiciais no Brasil, mas alcançam destaque na mídia e nas associações que participam no apoio às demandas existentes (Ventura et al., 2010). No entanto, a partir de 2011, iniciou um aumento crescente das demandas judiciais e em 2016, 10 dos 20 medicamentos mais demandados judicialmente estavam associados a DR.

Considera-se que a atuação política dessas associações contribuiu para que muitos governos estabeleçam legislações, regulações e políticas de incentivo à pesquisa e desenvolvimento de drogas órfãs (DrO), bem como de registro, regulação, precificação e reembolso desses medicamentos

(Gammie *et al.*, 2015; Schlander *et al.*, 2016). Revisão de literatura para o período 1998 a 2014 identificou 27 países com algum tipo de legislação específica para DrO, a maioria deles europeus. Os EUA foram o primeiro país a estabelecer uma legislação nacional, aprovando uma lei de drogas órfãs em 1983, seguido por Cingapura em 1991, Japão em 1993 e Austrália em 1997. Essas legislações incluem uma variedade de incentivos fiscais para encorajar a pesquisa, desenvolvimento e *marketing* de DrO. As legislações foram propostas majoritariamente em países ricos e foram fortemente influenciadas pelo *lobby* das indústrias produtoras dos medicamentos. O acesso efetivo às DrO é bastante variável, pois as decisões dependem das políticas de preços e reembolso de cada país e mostra-se um desafio comum a muitos países a implementação dos incentivos propostos para as DrO devido às restrições orçamentárias. O pré-licenciamento permite a importação de medicamentos não autorizados, mas eles raramente são reembolsados pelos seguros de saúde pública, ou seja, promover a “disponibilidade” das DrO não tem garantido o “acesso” a esses medicamentos (Gammie *et al.*, 2015).

Na América Latina, os países apresentaram legislações para DR mais tardiamente. Na Colômbia, foram promulgadas em 2010 leis relacionadas às Doenças Órfãs e, em 2011, implantadas ações regulatórias significativas. Na Argentina, promulgou-se, em 2011, a Lei 26.689 de *Promoción del cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades poco frecuentes*, regulamentada em 2015, com a criação do *Programa Nacional de Enfermedades poco frecuentes y Anomalías congénitas*. No Brasil, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, estabelecida em 2014, instituiu as diretrizes para atenção às pessoas com DR e os incentivos financeiros de custeio no SUS. Em 2015, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomendou a incorporação de avaliação diagnóstica, procedimentos laboratoriais e aconselhamento genético para DR, aprovou a lista de priorização de 43 protocolos para DR e iniciou a elaboração de 12 novas diretrizes (Arnold *et al.*, 2015; CONITEC, 2015). Em 2017, foram regulamentados os direitos de portadores de doenças ultrarraras (DUR) participantes de ensaios clínicos e garantido o acesso aos

medicamentos após a finalização desses estudos. Em 11 de julho de 2018, foi aprovado no Senado Federal o Projeto de Lei da Câmara nº 56, de 2016 (PLC 56/2016), que institui a Política Nacional para Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS), com o objetivo de proporcionar acesso aos cuidados adequados aos pacientes com DR e acesso aos tratamentos disponíveis no mercado, por meio de mecanismos diferenciados de registro sanitário e incorporação de DrO no SUS (CNS, 2017). Em 22 de maio de 2019, o Supremo Tribunal Federal decidiu que os medicamentos para o tratamento de DR devem ser fornecidos pelo Estado. E a decisão de concessão dos remédios sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) será feita com base na análise de cada caso. São ainda propostas e muito recentes. Inserem-se em um cenário de desfinanciamento do SUS e de uma cultura política em que há uma distância grande entre propostas de políticas e sua implementação efetiva.

A partir da primeira década dos anos 2000, houve desenvolvimento mais importante das DrO em termos de média anual de designações e aprovações (Wellman-Labadie; Zhou, 2010; McCabe *et al.*, 2010). De janeiro de 1983 a maio de 2010, a *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou a comercialização de 353 medicamentos DrO nos EUA. Na Europa, de janeiro de 2010 a julho de 2011, 65 medicamentos receberam a mesma autorização. Cinco classes terapêuticas (oncologia, distúrbios metabólicos/genéticos, hematologia, doenças infecciosas e distúrbios neurológicos) respondem por 75% do mercado de DrO nos EUA. A concentração por tipos de doenças é mais significativa na Europa, onde 65% das DrO aprovadas são especificamente de duas classes terapêuticas (oncologia e doenças genéticas). Os medicamentos usados para tratar subtipos genéticos de câncer são, de longe, os mais rentáveis, e se inserem em uma dinâmica de atuação clínica bem estabelecida e internacionalizada da oncologia clínica. A lucratividade pode ser explicada, pelo menos em parte, pelo uso *off label* (fora da indicação da bula ou protocolo) frequente desses medicamentos (Côté; Keating, 2012; Meekings *et al.*, 2012).

Os fabricantes de medicamentos argumentam que os critérios atuais para a avaliação de custo-efetividade não devem ser aplicados às DrO, dados os altos custos desses medicamentos e potenciais retornos modestos. Os preços cobrados pelos fabricantes desses tratamentos são frequentemente muito altos (£500.000 ou mais por *Quality-Adjusted Life-Year* - QALY), bem acima dos limiares de aceitabilidade social (Nicod *et al.*, 2017). A escalada dos preços preocupa os pagadores dos sistemas de saúde, que têm achado extremamente difícil financiá-los. Essas drogas têm tido impacto cada vez mais significativo nos orçamentos das instâncias responsáveis pelo reembolso de medicamentos, públicas e privadas, comprometendo sua sustentabilidade (Anglaret *et al.*, 1997). Estimativas projetam um crescimento de 11,1% ao ano para o mercado de DrO, sugerindo que as vendas desses medicamentos deverão dobrar entre 2016 e 2022, atingindo US\$209 bilhões. Estima-se, também, que essa taxa de crescimento anual venha a ser mais do que o dobro da observada nas vendas dos outros medicamentos, que deverão crescer 5,3% no mesmo período (Hadjivasilou, 2017).

A análise dos investimentos econômicos internacionais das companhias biofarmacêuticas¹⁰ para o desenvolvimento e comercialização de DrO mostrou que a geração de receita com DrO é maior do que com as Drogas não Órfãs (DrNO). Além disso, as DrO têm uma maior lucratividade quando considerados todos os fatores do contexto de seu desenvolvimento, incluindo incentivos financeiros governamentais, ensaios clínicos menores e mais curtos e melhores taxas de sucesso de aprovação regulatória (93% vs 88%). Essa geração de receita pode ser ainda maior nos casos em que as drogas recebem aprovação para várias doenças raras, ou quando recebem aprovações posteriores para doenças não raras ou para DR adicionais (Meekings *et al.*, 2012). Essas conclusões contrariam os argumentos dos fabricantes, que justificam os custos altos das DrO pela necessidade de recuperar os investimentos no desenvolvimento das mesmas.

¹⁰Parte da indústria farmacêutica que pesquisa e estuda as técnicas de fabricação de medicamentos em que a disponibilidade biológica dos ingredientes ativos é maximizada.

Há pressão crescente sobre os orçamentos de saúde – principalmente, mas não exclusivamente sobre os sistemas de saúde públicos – e as políticas de ATS têm responsabilidade nas decisões relativas à cobertura ou subsídio desses medicamentos. Embora os métodos da ATS sejam afirmados como importantes para melhorar a efetividade e eficiência da assistência à saúde, eles têm sido considerados inadequados para captar as demandas sociais nos casos de DRs. Geralmente, as DrO não são consideradas custo-efetivas quando avaliadas com base nos métodos convencionais de ATS desenvolvidos para doenças comuns. Novos medicamentos autorizados pela Agência de Medicamentos Europeia (EMA) não têm sido reembolsados pelos sistemas de saúde ou utilizados conforme recomenda o fabricante, porque não satisfazem os requisitos das organizações de ATS (EMA, 2014). O nível da evidência clínica e científica considerado suficiente pelos reguladores para a autorização de introdução de uma nova tecnologia no mercado não atende aos requisitos das agências de ATS para emitir uma recomendação de reembolso positiva (Nestler-Parr *et al.*, 2018).

Em geral, as agências de ATS preocupam-se, principalmente, com a demonstração da eficiência (*value for money*¹¹) de um tratamento, e com os custos altos por paciente de muitos dos tratamentos de DR. A avaliação do valor dos tratamentos para DR tem imposto múltiplos desafios à ATS no que tange à produção de conhecimento e política pública. Esses desafios foram agrupados em duas categorias: desenvolvimento de métodos de ATS adequados para a análise de drogas para DR, e incertezas presentes nos processos decisórios das organizações de ATS (Nestler-Parr *et al.*, 2018).

Na perspectiva metodológica, a evidência clínica disponível é limitada, o padrão de tratamento não está estabelecido, o conhecimento da história natural da doença é insuficiente, há falta de instrumentos e de modelos validados para avaliar a eficácia e efetividade de desfechos finais, e há

¹¹O conceito de *value for money* representa a razão entre alguma medida de valor dos produtos do sistema de saúde e o gasto associado. Tem sido central nas políticas de saúde e na prestação de cuidados de saúde, assegurando aos contribuintes que seu dinheiro está sendo gasto com sabedoria e aos pacientes que suas reivindicações ao sistema de saúde estão sendo tratadas de forma justa e consistente.

dificuldades na aplicação de limiares de custo-efetividade, dados os pressupostos nos quais se baseia (Phillips *et al.*, 2018). Disso resultam incertezas metodológicas quanto às possibilidades de inferir consequências relacionadas aos impactos e custos populacionais a longo prazo (Nestler-Parr *et al.*, 2018; Nicod *et al.*, 2017).

Os desafios impostos às ATSs de DR e as demandas sociais têm levado formuladores de políticas a considerar métodos alternativos ou complementares para a avaliação da eficácia clínica e custo-efetividade de novas intervenções. Tais políticas concedem acesso controlado e/ou restrito de pacientes a uma nova intervenção com a expectativa de que evidências reais sejam geradas para o tratamento em um ambiente clínico, permitindo uma avaliação contínua da efetividade no mundo real, do custo-efetividade e do valor de um tratamento (Nestler-Parr *et al.*, 2018). Essas políticas são defendidas por diferentes organizações internacionais que agregam pesquisadores e fabricantes (Nestler-Parr *et al.*, 2018). As agências de ATS têm sido criticadas pela forma como têm desenvolvido os processos de avaliação de DrO para doenças raras e ultrarraras, e as recomendações para cobertura das mesmas diferem entre os países. As diferenças nos processos e decisões institucionais são também reflexo de diferentes tradições na determinação do que seria *value for money* nos sistemas de saúde dos países. Alguns, como a Inglaterra, têm sistema de saúde do tipo “beveridgeano”¹² e tradição utilitarista mais forte, e colocam o princípio da eficiência em primeiro lugar. Outros, como a Alemanha, têm sistemas de saúde de tipo “bismarckiano”¹³ e colocam ênfase maior nos direitos individuais, com o fortalecimento de abordagens baseadas em

¹²O tipo beveridgeano foi instituído durante a Segunda Guerra Mundial como uma alternativa ao modelo bismarckiano e propôs a instituição do *welfare state*. Nesse sistema, os direitos têm caráter universal, destinados a todos os cidadãos, independentemente da sua capacidade de pagar. O financiamento é proveniente dos impostos e a gestão é feita pelo Estado.

¹³O tipo bismarckiano é considerado como um sistema de seguros sociais, onde o acesso é condicionado a uma contribuição direta, o financiamento é proveniente de contribuição direta de empregados e empregadores e a gestão é feita pelo Estado, com participação dos contribuintes (empregadores e empregados).

necessidades médicas não atendidas e na evidência de efetividade clínica comparativa para a alocação de recursos de saúde.

As agências de ATS enfrentam pressões políticas para mudar seus processos e torná-los mais transparentes. Novos programas específicos para DrO ou DrUO têm sido implementados na Europa: o *Patient and Clinician Engagement* (PACE) Meeting e o programa de tomada de decisão para os DrUO do *Scottish Medicines Consortium* (SMC); o programa para tecnologia altamente especializada do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) na Inglaterra; e uma iniciativa europeia, o *Mechanism of Coordinated Access* (MoCA) para DrO (Nicod et al., 2017). Afirma-se que há necessidade de um quadro de valor coerente, que apresente todos os atributos das tecnologias de saúde considerados relevantes pelo público (preferências sociais) e, ao mesmo tempo, garanta os compromissos legais assumidos pelas instituições. Esse quadro deveria permitir aos gestores compreender os desafios específicos da ATS para o diagnóstico e tratamento de DR e DUR, combinando acesso justo a intervenções efetivas (para pacientes) com incentivos para pesquisa, desenvolvimento e inovação (para pesquisadores e fabricantes) e um conjunto de princípios claros para o estabelecimento de limites (para formuladores de políticas e pagadores) (Schlander et al., 2016). No entanto, como visto anteriormente, as incertezas e complexidade na definição das doenças e alternativas de tratamento dificultam a identificação de um panorama atual claro e dos possíveis desdobramentos futuros.

Os procedimentos tradicionais da ATS não se mostram capazes de apreender o valor social das tecnologias em geral e em particular daquelas que estão sendo desenvolvidas para as DR. Pesquisadores da área de ATS têm recomendado um desenvolvimento metodológico profundo para tornar possível avaliar o valor social dessas tecnologias em saúde, ao lado das dimensões usuais (Sussex et al., 2013; Thokala et al., 2016; Wagner et al., 2016; Angelis; Kanavos, 2017). Considera-se que a adoção de processos deliberativos ampliados, baseados em evidências inseridas em estruturas de avaliação de valor, poderia ser um importante passo para as agências de ATS

aperfeiçoarem a legitimidade das suas decisões e definição de prioridades. Projetos de pesquisa interdisciplinares, com inclusão de áreas das ciências humanas e sociais, poderiam desenvolver propostas para a melhor forma de implementação desses processos, em contextos de decisão específicos (Baltussen *et al.*, 2017; Paulden *et al.*, 2015). Iniciativas como as de *inovação responsável*, em desenvolvimento na União Europeia, podem apoiar e serem apoiadas pelas agências de ATS (Stilgoe *et al.*, 2013).

A bioética tem sido chamada a contribuir para a compreensão desses desafios e os princípios utilizados nas suas deliberações têm sido incluídos nos estudos de ATS (Schlander *et al.*, 2016). O “princípio da equidade” considera valores iguais para os beneficiários do tratamento e para aqueles que terão que pagar o custo de oportunidade, enquanto a “abordagem baseada em direitos” desconsidera o custo de oportunidade totalmente nos casos em que os pacientes têm poucas alternativas terapêuticas. Os tomadores de decisão deveriam procurar identificar quais fatores de valor julgam relevantes para aquela decisão, as preferências de grupos considerados prioritários, quais proposições de valor sustentam suas decisões e como construir um consenso entre todos os interessados – tarefa bastante complexa (Paulden *et al.*, 2015; Baicker; Chandra, 2017). Portanto, tratar-se-ia de construir uma articulação entre o respeito às demandas individuais, ou de grupos sociais minoritários, sem comprometer o atendimento às necessidades de grandes parcelas da população e, em particular, daquelas que se encontram em situação desfavorecida e com menor protagonismo político.

Conclusões

Os países têm enfrentado desafios relacionados à sustentabilidade dos seus sistemas de saúde, colocados por fatores como desenvolvimento científico e tecnológico e inovações médicas, poder econômico e político da indústria de saúde, expectativas crescentes de bem-estar individual, populações envelhecidas e desigualdades políticas e sociais. Nessa perspectiva, serão cada vez mais confrontados com a necessidade de fazer

escolhas difíceis. Fazem-se necessários desenvolvimento metodológico e processos deliberativos que possam construir apoio social às escolhas feitas (Baltussen *et al.*, 2017). As políticas em ATS poderiam ser instrumentais na identificação de formas de expandir os limites do possível, propiciando acesso a novas tecnologias em saúde valorizadas socialmente.

No entanto, a intensidade e profundidade das transformações tecnológicas e sociais em áreas da medicina não foram ainda compreendidas pela ATS, a qual se mantém ancorada em princípios fundadores que fizeram sentido e permitiram sua relevância como política de saúde e social em um determinado contexto histórico e político. O desenvolvimento da genética e da genômica, ao levar a grandes mudanças nos processos diagnósticos e terapêuticos das doenças raras e das drogas órfãs, propiciou o surgimento de possíveis mudanças radicais na prática médica, como a medicina personalizada, que se tem mostrado capaz de dialogar fortemente com distintas perspectivas políticas, sociais e culturais atuais que questionam esses princípios fundadores. Estão em ação no contexto atual diferentes concepções científicas, tecnológicas, econômicas, éticas e políticas na medicina e nas políticas de saúde, as quais apresentam dificuldades em dialogar e frequentemente entram em conflito.

Enquanto isso, a sociedade, marginalizada do mundo dos especialistas, enfrenta muitos problemas para compreender, fazer-se ouvir e participar da construção de novas perspectivas sobre a saúde e a doença, e até mesmo se mostra, às vezes, reativa ao reconhecimento da ciência como conquista positiva. Há, claramente, necessidade de desenvolvimento de processos deliberativos muito mais amplos e participativos, de modo a construírem-se novas formas de compreender a ciência, a tecnologia e a inovação em saúde, para que essas possam contribuir para políticas em saúde que articulem as perspectivas de bem público e de direitos individuais.

Hillegonda Maria Dutilh Novaes é Doutora em Medicina Preventiva e Professora Associada nível 3 da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Coordena o Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital das Clínicas da FM/USP. ✉ hidutilh@usp.br.

Patrícia Coelho de Soárez é Doutora em Ciências e Professora Doutora do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. ✉ patricia.soarez@usp.br.

Referências

1. ADAMS, David R.; ENG, Christine M. Next-generation sequencing to diagnose suspected genetic disorders. **N Engl J Med**, v. 379, n. 14, p. 1353-62, out. 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1711801.
2. ANGELIS, Aris; KANAVOS, Panos. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: the advance value framework. **Soc Sci Med**, v. 188, p. 137-56, set. 2017. DOI: 10.1016/j.socscimed.2017.06.024.
3. ANGELIS, Aris; LANGE, Ansgar; KANAVOS, Panos. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. **Eur J Health Econ**, v. 19, n. 1, p. 123-52, jan. 2018. DOI: 10.1007/s10198-017-0871-0.
4. ANGLARET, Xavier *et al.* Primary chemoprevention of tuberculosis in HIV-infected patients in non-industrialized countries. **Sante**, v. 7, n. 2, p. 89-94, 1997.
5. ARNOLD, Renée J. *et al.* The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. **F1000Res**, v. 4, n. 57, 2015. DOI: 10.12688/f1000research.4268.1.
6. AUSTIN, Christopher P. *et al.* Future of rare diseases research 2017-2027: an IRDiRC perspective. **Clin Transl Sci**, v. 11, n. 1, p. 21-7, jan. 2018. DOI: 10.1111/cts.12500.
7. AZIE, Nkechi; VINCENT, John. Rare diseases: the bane of modern society and the quest for cures. **Clin Pharmacol Ther**, v. 92, n. 2, p. 135-9, ago. 2012. DOI: 10.1038/clpt.2012.97.
8. BAICKER, Katherine; CHANDRA, Amitabh. Evidence-based health policy. **N Engl J Med**, v. 377, n. 25, p. 2413-5, dez. 2017. DOI: 10.1056/NEJMp1709816.
9. BALTIMORE, David *et al.* Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. **Science**, v. 348, n. 6230, p. 36-8, abr. 2015. DOI: 10.1126/science.aab1028.
10. BALTUSSEN, Rob *et al.* Value assessment frameworks for HTA agencies: the organization of evidence-informed deliberative processes. **Value Health**, v. 20, n. 2, p. 256-60, fev. 2017. DOI: 10.1016/j.jval.2016.11.019.

11. BANTA, David; ALMEIDA, Rosimary T. The development of health technology assessment in Brazil. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 25 n. spl. 1, p. 255-9, jul. 2009. DOI: 10.1017/S0266462309090722.
12. BATES, Alan W. Good, common, regular and orderly: early modern classifications of monstrous births. **Social History of Medicine**, v. 18, n. 2, p. 141-58, ago. 2005.
13. BEITZ, Charles. Human rights as a common concern. **American Political Science Review**, v. 95, n. 2, p. 269-82, 2001.
14. BENOIT, Cyril; GORRY, Philippe. Health technology assessment: the scientific career of a policy concept. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 33, n. 1, p. 128-34, jan. 2017. DOI: 10.1017/S0266462317000186.
15. BOYCOTT, Kym M.; ARDIGÓ, Diego. Addressing challenges in the diagnosis and treatment of rare genetic diseases. **Nat Rev Drug Discov**, v. 17, n. 3, p. 151-2, mar. 2018. DOI: 10.1038/nrd.2017.246.
16. BOYCOTT, Kym M. et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. **Nat Rev Genet**, v. 14, n. 10, p. 681-91, out. 2013. DOI: 10.1038/nrd.2017.246.
17. CABRAL Bernardo P.; FONSECA Maria da G.; MOTA, Fabio B. **Futuro esperado da atenção ao câncer (2017-2037)**. Relatórios de pesquisa. Rio de Janeiro: Centros de Estudos Estratégicos da Fiocruz/CEE, 2018.
18. CAMARGO, Kenneth R. On health needs: the concept labyrinth. **Cad Saúde Pública**, v. 34, n. 6, p. e00113717, jun. 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00113717.
19. CANGUILHEM, Georges. **O normal e o patológico**. 6. ed. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2009.
20. CNS- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução nº 563, de 10 de novembro de 2017**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
21. COLLINS, Francis S.; GOTTLIEB, Scott. The next phase of human gene-therapy oversight. **N Engl J Med**, v. 379, n. 15, p. 1393-5, ago. 2018. DOI: 10.1056/NEJMp1810628.
22. CONITEC – COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS. **Priorização de protocolos e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com doenças raras nº 142 maio/2015**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
23. COOLEY, Dennis R. Introduction: pragmatism in bioethics and genetics. **Ethics, Medicine and Public Health**, v. 2, n. 3, p. 329-33, 2016. DOI: 10.1016/j.jemep.2016.07.005.
24. CÔTÉ, André; KEATING, Bernard. What is wrong with orphan drug policies? **Value Health**, v. 15, n. 8, p. 1185-91, dez. 2012. DOI: 10.1016/j.jval.2012.09.004.
25. DELAPORTE, François. **Historie de la fièvre jaune**. Naissance de la médecine tropicale. Paris: Éditions Payot, 1989.

26. DRUMMOND, Michael F. Twenty years of using economic evaluations for drug reimbursement decisions: what has been achieved? **J Health Polit Policy Law**, v. 38, n. 6, p. 1081-102, dez. 2013. DOI: 10.1215/03616878-2373148.
27. DRUMMOND, Michael F.; WILSON, David. KANAVOS, Panos; UBEL, Peter. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 23, n. 1, p. 36-42, 2007. DOI: 10.1017/S0266462307051550.
28. EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA-HTA workshop: bringing together stakeholders for early dialogue in medicines development. **Report [...]**. Londres: European Medicines Agency, 2014.
29. FALLIN, M. Daniele.; DUGGAL, Priya; BEATY, Terry H. Genetic epidemiology and public health: the evolution from theory to technology. **Am J Epidemiol**, v. 183, n. 5, p. 387-93, mar. 2016. DOI: 10.1093/aje/kww001.
30. FOUCAULT, Michel. **O nascimento da clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2004.
31. GAMMIE, Todd.; LU, Christine Y.; BABAR, Zaheed U-D. Access to Orphan Drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 Countries. **PLoS One**, v. 10, n. 10, p. e0140002, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0140002.
32. GAUVIN, François-Pierre; ABELSON, Julia; GIACOMINI, Mita; EYLES, John; LAVIS, John N. "It all depends": conceptualizing public involvement in the context of health technology assessment agencies. **Soc Sci Med**, v. 70, n. 10, p. 1518-26, maio. 2010. DOI: 10.1016/j.socscimed.2010.01.036.
33. GROS, François ; MAYOR, Frédéric. **Regard sur la biologie contemporaine**. Paris: Gallimard, 1993.
34. HADJIVASILIOU, Andreas. **Orphan drug report**. Londres: EvaluatePharma, 2017.
35. HUBER, Evelyne; NIEDZWIECKI, Sara. Changing systems of social protection in the context of the changing political economies since the 1980s. **Cien Saude Colet**, v. 23, n. 7, p. 2085-94, jul. 2018. DOI: 10.1590/1413-81232018237.07752018.
36. HUSSAIN, Waheed. The common good. In: ZALTA, Edward N. (Ed.). **The Stanford encyclopedia of Philosophy**. Stanford: Stanford University, 2018. Disponível em: <https://plato.stanford.edu/archives/spr2018/entries/common-good/>
37. JASANOFF, Sheila; HURLBUT, J. Benjamin; SAHA, Krishanu. CRISPR democracy: gene editing and the need for inclusive deliberation. **Issues in Science and Technology**, v. 32, n. 1, p. 25-32, 2015.
38. KEVLES, Daniel J.; HOOD, Leroy. **The code of codes**. Scientific and social issues in the Human Genome Project. Cambridge: Harvard University Press, 1992.
39. MCCABE, Christopher; EDLIN, Richard; ROUND, Jeff. Economic considerations in the provision of treatments for rare diseases. **Adv Exp Med Biol**, v. 686, p. 211-22, 2010.

40. MEEKINGS, Kiran N.; WILLIAMS, Cory S.; ARROWSMITH, John E. Orphan drug development: an economically viable strategy for biopharma R&D. **Drug Discov Today**, v. 17, n. 13-14, p. 660-4, jul. 2012. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.02.005.
41. MELNIKOVA, Irena. Rare diseases and orphan drugs. **Nat Rev Drug Discov**, v. 11, n. 4, p. 267-8, mar. 2012. DOI: 10.1038/nrd3654.
42. MOREIRA, Martha C. N.; NASCIMENTO, Marcos A. F. do; HOROVITZ, Dafne D. G.; MARTINS, Antilia J.; PINTO, Marcia. When rarity is an asset: political activism for the rights of persons with rare diseases in the Brazilian Unified National Health System. **Cad Saude Publica**, v. 34, n. 1, p. e00058017, fev. 2018. DOI: 10.1590/0102-311X00058017.
43. MOREL, Thomas *et al.* Regulatory watch: the orphan drug pipeline in Europe. **Nat Rev Drug Discov**, v. 15, n. 6, p. 376, jun. 2016. DOI: 10.1038/nrd.2016.96.
44. NESTLER-PARR, Sandra *et al.* Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: report of the ISPOR rare disease special interest group. **Value Health**, v. 21, n. 5, p. 493-500, maio 2018. DOI: 10.1016/j.jval.2018.03.004.
45. NICOD, Elena *et al.* HTA programme response to the challenges of dealing with orphan medicinal products: process evaluation in selected European countries. **Health Policy**, mar. 2017. DOI: 10.1016/j.healthpol.2017.03.009.
46. NOVAES, Hillegonda M. D. Da produção à avaliação de tecnologias dos sistemas de saúde: desafios do século XXI. **Rev Saúde Publica**, v. 40 n. especial, p. 133-40, ago 2006. DOI: 10.1590/S0034-89102006000400018.
47. NOVAES, Hillegonda M. D.; SOÁREZ, Patrícia C de. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. **Cad Saúde Pública**, v. 32, supl. 2, p. e00022315, nov. 2016. DOI: 10.1590/0102-311X00022315.
48. NOVAES, Hillegonda M. D.; SOÁREZ, Patrícia C de. Avaliação de tecnologias em saúde: técnicas, práticas e políticas. In: COSTA, Lais S.; BAHIA, Ligia; GADELHA, Carlos A. G. (Orgs.). **Saúde, desenvolvimento e inovação**. v. 2. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2015. p. 327-358.
49. NOVAES, Ricardo L. Do biológico e do social. In: FLEURY, Sonia (Ed.). **Saúde e democracia**. A luta do CEBES. São Paulo: Lemos Editorial, 1997. p. 205-25.
50. ORPHANET. [Site institucional]. 2018. Disponível em: <<https://www.orphanet/consor/cgi-bin/index.php?lng=PT>>.
51. PAULDEN, Mike; STAFINSKI, Tania; MENON, Devidas; MCCABE, Christopher. Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: a scoping review and decision framework. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 3, p. 255-69, mar. 2015. DOI: 10.1007/s40273-014-0235-x.
52. PHELAN, Jo C.; LINK, Bruce G.; FELDMAN, Naumi M. The genomic revolution and beliefs about essential racial differences: a backdoor to eugenics? **Am Sociol Rev**, v. 78, n. 2, p. 167-91, abr. 2013. DOI: 10.1177/0003122413476034.

53. PHILLIPS, Kathryn A. *et al.* Methodological issues in assessing the economic value of next-generation sequencing tests: many challenges and not enough solutions. **Value Health**, v. 21, n. 9, p. 1033-42, set. 2018. DOI: 10.1016/j.jval.2018.06.017.
54. PHILLIPS, M. Ian. Gene, stem cell, and future therapies for orphan diseases. **Clin Pharmacol Ther**, v. 92, n. 2, p. 182-92, ago. 2012. DOI: 10.1038/clpt.2012.82.
55. POGUE, Robert E. *et al.* Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. **Drug Discov Today**, v. 23, n. 1, p. 187-95, jan. 2018. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.11.002.
56. PRIEST, James R. A primer to clinical genome sequencing. **Curr Opin Pediatr**, v. 29, n. 5, p. 513-9, out. 2017. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000532.
57. RODWELL, Charlotte; AYMÉ, Ségolène. Rare disease policies to improve care for patients in Europe. **Biochim Biophys Acta**, v. 1852, n. 10 pt. B, p. 2329-35, out. 2015. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.02.008.
58. SCHLANDER, Michael *et al.* Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement. **J Mark Access Health Policy**, v. 4, 2016. DOI: 10.3402/jmahp.v4.33039.
59. SCHULZ, Kenneth F.; CHALMERS, Iain; HAYES, Richard J.; ALTMAN, Douglas G. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. **JAMA**, v. 273, n. 5, p. 408-12, fev. 1995.
60. SCLIAR, Moacyr. História do conceito de saúde. **PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 29-41, 2007.
61. STILGOE Jack; OWEN Richard; MACNAGHTEN, Phil. Developing a framework for responsible innovation. **Research Policy**, v. 42, p. 1568-80, nov. 2013. DOI: 10.1016/j.respol.2013.05.008.
62. SUSSEX, Jon *et al.* A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. **Value Health**, v. 16, n. 8, p. 1163-9, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.jval.2013.10.002.
63. TEBANI, Abdellah; ALFONSO, Carlos; MARRET, Stéphane; BEKRI, Soumeiya. Omics-based strategies in precision medicine: toward a paradigm shift in inborn errors of metabolism investigations. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 9, set. 2016. DOI: 10.3390/ijms17091555.
64. TER MEULEN, Ruud. Solidarity, justice, and recognition of the other. **Theor Med Bioeth**, v. 37, n. 6, p. 517-29, dez. 2016. DOI: 10.1007/s11017-016-9387-3.
65. THE LANCET. Genome editing: proceed with caution. **Lancet**, v. 392, n. 10144, p. 253, set. 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31653-2.
66. THOKALA, Praveen *et al.* Multiple criteria decision analysis for health care decision making - an introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA emerging good

practices task force. **Value Health**, v. 19, n. 1, p. 1-13, jan. 2016. DOI: 10.1016/j.jval.2015.12.003.

67. TORBICA, Aleksandra; TARRICONE, Rosanna; DRUMMOND, Michael. Does the approach to economic evaluation in health care depend on culture, values, and institutional context? **Eur J Health Econ**, v. 19, n. 6, p. 769-774, jul. 2018. DOI: 10.1016/j.jval.2015.12.003.

68. VAN KARNEBEEK, Clara D. M. *et al.* The role of the clinician in the multi-omics era: are you ready? **J Inherit Metab Dis**, v. 41, n. 3, p. 571-82, maio 2018. DOI: 10.1007/s10545-017-0128-1.

69. VENTURA, Miriam; SIMAS, Luciana; PEPE, Vera L. E.; SCHRAMM, Fermin R. Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. **Physis**, v. 20, n. 1, p. 77-100, 2010. DOI: 10.1590/S0103-73312010000100006.

70. WAGNER, Monika; KHOURY, Hanane; WILLET, Jacob; RINDRESS, Donna; GOETGHEBEUR, Mireille. Can the EVIDEM framework tackle issues raised by evaluating treatments for rare diseases: analysis of issues and policies, and context-specific adaptation. **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 3, p. 285-301, mar. 2016. DOI: 10.1007/s40273-015-0340-5.

71. WELLMAN-LABADIE, Olivier; ZHOU, Youwen. The US Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? **Health Policy**, v. 95, n. 2-3, p. 216-28, maio 2010. DOI: 10.1016/j.healthpol.2009.12.001.

Recebido: 25 jul. 2018

Aceito: 1 dez. 2018

