

Implementação de modelos de compartilhamento de risco (*risk sharing*) no acesso ao tratamento de doenças raras: uma revisão integrativa

Implementation of risk sharing models in access to treatment of rare diseases: an integrative review

Implementación de modelos de reparto de riesgos en el acceso al tratamiento de enfermedades raras: una revisión integradora

Giovanna Renelo Puopolo <https://orcid.org/0009-0009-2244-8520>¹; Maria de Lara Araújo Rodrigues <https://orcid.org/0000-0002-3610-6611>²; Jaqueline Vilela Bulgareli <https://orcid.org/0000-0001-7810-0595>²;

Resumo O objetivo desta revisão integrativa foi identificar a implementação de modelos de compartilhamento de risco no acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil e no mundo. As bases de dados escolhidas foram: Biblioteca Virtual em Saúde, Embase, PubMed e Scopus. Após as exclusões, foram incluídos 18 estudos. Observou-se o alto custo de tratamento e a incerteza em relação às evidências clínicas como as principais barreiras de acesso. Os modelos de *risk sharing* geralmente são divididos em modelos com base financeira e/ou com base em desempenho. Notou-se que a implementação desses mecanismos amplia o acesso a tecnologias que provavelmente não seriam disponibilizadas e demonstra aprendizados importantes, como falta de transparência e de padronização na implementação, resultando em inequidade de acesso aos medicamentos órfãos. Conclui-se que a implementação desses modelos minimiza as barreiras financeiras e de desempenho, podendo expandir o acesso aos tratamentos para doenças raras. A transparência e troca de experiências entre os países são fundamentais para a criação de políticas e diretrizes que tornem o processo mais efetivo na expansão do acesso.

Palavras-chave Participação no risco financeiro, Doenças raras, Medicamento órfão, Acesso ao tratamento, Revisão integrativa

Abstract The objective of this integrative review was to identify the implementation of risk-sharing models in access to treatment for rare diseases in Brazil and the world. The chosen databases were: BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, Embase, PubMed, and Scopus. After exclusions, 18 studies were included. The high cost of treatment and uncertainty regarding clinical evidence were observed as the primary barriers to access. Risk-sharing models are generally divided into financially-based models and performance-based models. It was noted that the implementation of these mechanisms widens access to technology that would probably not be available otherwise and highlights significant insights, such as the lack of transparency and standardization in implementation, resulting in inequity of access to orphan drugs. It is concluded that the implementation of these models minimizes financial and performance barriers, potentially expanding access to treatment for rare diseases. Transparency and the exchange of experiences between countries are crucial for the creation of policies and guidelines that make the process more effective in expanding access.

Key words Financial risk sharing, Rare diseases, Orphan drug, Access to treatment, Integrative review

Resumen Esta revisión integrativa tuvo como objetivo identificar la implementación de modelos de reparto de riesgos en el acceso al tratamiento de enfermedades raras en Brasil y en todo el mundo. Las bases de datos seleccionadas fueron: Biblioteca Virtual de Salud, Embase, PubMed y Scopus. Tras las exclusiones, se incluyeron 18 estudios. El alto costo del tratamiento y la incertidumbre sobre la evidencia clínica se observaron como las principales barreras de acceso. Los modelos de distribución de riesgos generalmente se dividen en modelos basados en financiación y/o rendimiento. Se observó que la implementación de estos mecanismos amplía el acceso a tecnologías que probablemente no estarían disponibles y demuestra importantes lecciones aprendidas, como la falta de transparencia y estandarización en la implementación, que resulta en inequidad en el acceso a medicamentos huérfanos. Se concluye que la implementación de estos modelos minimiza las barreras financieras y de rendimiento, lo que potencialmente amplía el acceso a tratamientos para enfermedades raras. La transparencia y el intercambio de experiencias entre países son fundamentales para la creación de políticas y directrices que hagan más eficaz el proceso de ampliación del acceso.

Palabras clave Distribución de riesgos financieros, Enfermedades raras, Medicamentos huérfanos, Acceso al tratamiento, Revisión integradora

¹ Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Av. Dr. Arnaldo 715, Cerqueira César. 01246-904 São Paulo SP Brasil. giovanna_puopolo@hotmail.com

² Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia MG Brasil.

Introdução

Segundo o critério estabelecido pela Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, doença rara é uma patologia que acomete até 65 a cada 100 mil indivíduos¹. Essas patologias são caracterizadas por diversos sintomas, que variam de uma doença para outra, assim como de indivíduo para indivíduo afetado por uma mesma condição².

Estima-se, atualmente, a existência de cerca de 6 mil doenças raras no mundo^{3,4}. Ao redor de 80% são de origem genética, mas existem também as que são desencadeadas por infecções virais, bacterianas e/ou alergias. No Brasil, as doenças raras acometem 13 milhões de pessoas, sendo 75% crianças, e 30% delas perdem a vida antes dos 5 anos de idade⁵. Muitas vezes também são chamadas de doenças “órfãs”, uma vez que não se conhece a fundo sobre causas e as terapias eficazes, em muitos casos, ainda são limitadas⁶.

Muito vem se discutindo e se descobrindo sobre as doenças raras. Com o apoio de organizações e associações de pacientes, importantes avanços foram feitos relacionados à implementação de políticas públicas e à ampliação de acesso aos tratamentos no Brasil⁶. No entanto, o cenário é complexo e desafiador no Brasil e em todo o mundo. Muitos pacientes acometidos por essas doenças raras – e muitas vezes crônicas, progressivas e incapacitantes – não conseguem acesso adequado à saúde e ao tratamento^{6,7}.

Somado à complexidade da doença, o fator monetário do tratamento torna o cenário ainda mais desafiador. Nas últimas décadas, o avanço tecnológico vem trazendo a possibilidade de tratamento de muitas doenças raras, com o desenvolvimento e a aprovação de novos medicamentos⁸. Não raro esses medicamentos são únicos para o tratamento de determinada patologia, sendo considerados como drogas órfãs, com valores exorbitantes no mercado.

Além dos custos envolvidos e do impacto orçamentário para o sistema, a adoção de uma nova tecnologia pode trazer diversas incertezas, principalmente quando a evidência na literatura é escassa, como no caso das doenças raras, ou ainda quando existem lacunas quanto à efetividade do medicamento comprovadas em pesquisas científicas⁸. Nos processos convencionais de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), que consideram as evidências clínicas disponíveis e a análise econômica, os medicamentos órfãos

frequentemente não demonstram ser custo-efetivos e implicam um impacto orçamentário considerável para os sistemas de saúde. Nesse contexto, o financiamento e o acesso do paciente aos medicamentos para doenças raras normalmente são limitados⁹.

Essas dificuldades e lacunas podem ser sanadas por meio de métodos alternativos que visam: (1) gerar evidências adicionais sobre o valor terapêutico das tecnologias; ou (2) limitar o impacto financeiro, podendo dividir o financiamento do tratamento entre o sistema de saúde e o fabricante. O compartilhamento de risco, ou *risk sharing*, é uma das medidas mais comumente utilizadas para a entrada gerenciada ou condicional de um medicamento, sobretudo em países com sistemas universais de saúde¹⁰.

Segundo o HTAi (Health Technology Assessment International), o compartilhamento de risco é definido como “um acordo entre o produtor/fabricante e o pagador/prestador que permite o acesso (cobertura/coparticipação) a uma tecnologia em saúde mediante determinadas condições. Estes acordos poderão usar uma variedade de mecanismos para endereçar a incerteza sobre a performance de tecnologias ou para gerir a adoção de tecnologias de forma a maximizar o seu uso efetivo ou a limitar o seu impacto orçamental”¹⁰.

Nesse universo de alta complexidade das doenças raras, é necessário ampliar as discussões e o entendimento em torno de modelos de compartilhamento de risco, seja para preencher lacunas no que diz respeito à efetividade do tratamento, seja para minimizar custos e expandir o acesso às inovações. Portanto, esta revisão aborda, de maneira abrangente e sistemática, as barreiras ao acesso a tratamentos para doenças raras, um tema pouco explorado na literatura. Por meio da análise de diferentes modelos de compartilhamento de risco, o estudo apresenta uma visão aprofundada sobre como essas estratégias podem reduzir as lacunas de acesso e os desafios financeiros envolvidos na implementação de tratamentos de doenças raras. Ao mapear os diferentes tipos de modelos já aplicados e discutir suas implicações, o artigo contribui para o avanço do conhecimento na área de avaliação de tecnologias em saúde, oferecendo *insights* práticos para gestores e formuladores de políticas públicas.

O presente trabalho tem como objetivo identificar a implementação de modelos de compartilhamento de risco no acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil e no mundo.

Metodologia

Esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de analisar como a implementação de modelos de compartilhamento de risco pode ampliar o acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil e no mundo.

Para orientar e estabelecer os critérios específicos de inclusão para a presente revisão, a seguinte questão norteadora foi formulada: “O que a literatura científica apresenta sobre a implementação de modelos de compartilhamento de risco (*risk sharing*) no acesso ao tratamento de doenças raras no Brasil e no mundo?”. Para garantir a qualidade do artigo, foi utilizado o “Procedimento Técnico de Metodologia de Pesquisa – indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa”¹¹ como ferramenta de apoio na elaboração.

Para a revisão da literatura, foram escolhidas quatro bases de dados: BVS – Biblioteca Virtual em Saúde (<https://bvsalud.org/>); Embase (<http://embase.com/>); PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); e Scopus (<https://www.scopus.com/>).

Com base na pergunta de pesquisa e no objetivo do estudo, foram identificados polos orientadores e selecionados descritores, através da plataforma Descritores em Ciência da Saúde (<http://decs.bvs.br/>), como palavras-chave para a busca sistematizada na literatura. Os polos foram definidos em: 1) fenômeno: modelos de compartilhamento de risco; 2) população: doenças raras; 3) contexto: acesso ao tratamento. Os polos e os respectivos descritores utilizados são expostos no Quadro 1.

Por meio dos descritores em inglês, foram construídas as sintaxes de pesquisa para cada uma das bases de dados, de maneira ampla e sistematizada. Para cada base, os descritores foram testados individualmente e, em seguida, através do operador booleano “OR”, foram unidos com base em cada polo. Por fim, os polos foram unidos para a sintaxe final por meio do operador booleano “AND”. A sintaxe final utilizada e os resultados de cada base de dados são detalhados no Quadro 2. As buscas foram feitas no mês de outubro de 2024.

A escolha por utilizar quatro bases de dados e os descritores de modo abrangente e não restrito deu-se pela complexidade do tema e para garantir a amplitude necessária.

Foram incluídos na revisão artigos completos publicados a partir de 2013 em publicações em português, inglês ou espanhol, bem

como artigos científicos que contemplem o tema e agreguem à pergunta de investigação. Os autores optaram por incluir publicações revisadas por pares devido ao rigor metodológico a que são submetidas, o que assegura maior confiabilidade e qualidade dos dados. Dessa forma, excluíram-se livros, documentos, teses, anais de congresso, artigos que não se referiam ao tema proposto de análise ou que não abordaram doenças raras e/ou medicamentos órfãos; ensaios pré-clínicos ou clínicos de fases 1, 2 ou 3; estudos de preferências de pacientes ou análise multicritério, como *multiple-criteria decision analysis* (MCDA); e artigos de comentários, opiniões ou reportagens.

Resultados

Identificaram-se 1.572 publicações, que foram importadas para o programa Zotero (<https://www.zotero.org/>). Por intermédio do programa, foram excluídas 153 duplicatas eletronicamente e, em seguida, um manualmente. Das 1.418 publicações restantes, 1.017 foram excluídas após leitura do título. Assim 401 publicações foram selecionadas para leitura dos resumos e 278 foram removidas nessa etapa. Os principais motivos se deram por: artigos que não se referiam ao tema (N = 246); artigos de comentário ou opinião (N = 20); e artigos com desenhos de estudos que não se adequavam aos critérios de inclusão/exclusão (N = 12). Foram selecionadas 123 publicações para leitura completa, das quais foram retiradas 105 devido a motivos como: não se referiam ao tema (N = 82); estavam em outro idioma que não português, inglês ou espanhol (N = 12); e que não traziam os textos completos, apenas publicados em forma de abstract (N = 11). O resultado foi a inclusão de 18 publicações que contribuíram para o tema da revisão.

O processo de identificação até inclusão dos artigos pode ser verificado no Fluxograma PRISMA, apresentado na Figura 1.

Os artigos incluídos foram categorizados e sintetizados para análise por meio dos seguintes atributos: autores e ano de publicação; principais barreiras para o acesso aos tratamentos em questão; e os modelos de compartilhamento de risco utilizados. Os dados da pesquisa foram disponibilizados em repositório de dados abertos, disponíveis em: <https://drive.google.com/drive/folders/1rPUep68KWeKCYsv96DJe7l-D4L4jEKzpG?usp=sharing>.

Por meio dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 18 artigos para integrarem a

Quadro 1. Descrição dos polos e descritores.

Fenômeno: modelos de compartilhamento de risco		
Participação no risco financeiro	Financial risk sharing	Prorrato de riesgo financiero
Financiamento da saúde	Healthcare financing	Financiación de la atención de la salud
Custos de medicamentos	Drug costs	Costos de los medicamentos
Reembolso de incentivo	Reimbursement, incentive/ incentive reimbursement	Reembolso de incentivo
Pagamento baseado em performance	Pay for performance	Pago por rendimiento
Avaliação de resultados em cuidado de saúde	Outcome assessment, health care	Evaluación de resultado en la atención de salud
Avaliação de resultados da assistência ao paciente	Patient outcome assessment	Evaluación del resultado de la atención al paciente
População: doenças raras		
Doenças raras	Rare diseases/rare disease	Enfermedades raras
Medicamentos para doenças raras	Drugs for rare diseases	Medicamentos para enfermedades raras
Tecnologia de alto custo	High-cost technology/technology, high-cost	Tecnología de alto costo
Medicamento órfão	Orphan drug	Medicamento para enfermedades huérfanas
Medicamento do componente especializado da assistência farmacêutica	Drugs from the specialized component of pharmaceutical care	Medicamentos del componente especializado de los servicios farmacéuticos
Doenças órfãs	Orphan diseases/orphan disease	Enfermedades huérfanas
Contexto: acesso ao tratamento		
Acesso aos serviços de saúde	Health services accessibility	Accesibilidad a los servicios de salud
Acesso a medicamentos	Access to medicines	Acceso a medicamentos
Acesso a novas tecnologias	Access to new technologies	Acceso a nuevas tecnologías
Acesso a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde	Access to essential medicines and health technologies	Acceso a medicamentos esenciales y tecnologías sanitarias
Acesso ao tratamento	Access to treatment	Acceso al tratamiento

Fonte: Autores.

presente revisão. O Quadro 3 traz a lista completa por autor, ano, título e revista publicada.

Em seguida, todos os artigos selecionados para compor o resultado do estudo foram categorizados e sintetizados para análise, conforme o Quadro 4.

Para a busca de informações sobre os modelos de compartilhamento de risco, os estudos utilizaram diversos tipos de bases de dados para coleta. Dos 18 incluídos, apenas dois artigos não descreveram a base utilizada, ambos estudos descritivos. As seis revisões utilizaram a busca sistemática da literatura; dois estudos qualitativos usaram dados primários de pesquisas e entrevistas com experts; um dos estudos retrospectivos fez uso de registros centrais de pacientes e dados sobre despesas da Catalunha; e os demais utilizaram fontes públicas, como *sites* nacionais de pagadores e repositórios de documentos e reportes nacionais.

A maioria dos artigos abordou as doenças raras e os medicamentos órfãos de maneira ampla e generalizada, sendo apenas um estudo descrito em nível específico de medicamento, que tratou do uso da nusinersena no tratamento da atrofia muscular espinhal. Sobre as barreiras de acesso, os 18 artigos apontaram como as principais delas: o alto custo de tratamento, gerando grande impacto orçamentário para o sistema, e a incerteza em relação às evidências clínicas dos medicamentos.

Os artigos trouxeram os modelos de compartilhamento de risco de modo diferente, sendo que seis definiram de forma ampla como “acordos de entrada/acesso gerenciada/o”, dois focaram apenas o compartilhamento de risco baseado em desempenho e os outros dez diferenciaram entre acordos baseado em finanças e desempenho. Entre esses, quatro ainda definiram subtipos de acordos.

Quadro 2. Sintaxe final da pesquisa nas bases de dados.

Base de Dados	Sintaxe final	Resultados
BVS - Biblioteca Virtual em Saúde	<i>("financial risk sharing" OR "healthcare financing" OR "pay for performance" OR "outcome assessment, health care" OR "drug cost" OR "patient outcome assessment" OR "reimbursement, incentive") AND ("Health Services Accessibility" OR "Access to Essential Medicines and Health Technologies" OR "Access to Treatment" OR "Access to New Technologies" OR "Access to Medicines") AND ("Rare disease" OR "Drugs for rare diseases" OR "High-cost technology" OR "Orphan drug" OR "Orphan disease" OR "Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care")</i>	36 publicações
Embase	<i>('financial risk sharing' OR 'healthcare financing'/exp OR 'healthcare financing' OR 'pay for performance'/exp OR 'pay for performance' OR 'outcome assessment'/exp OR 'outcome assessment' OR 'drug cost'/exp OR 'drug cost' OR 'reimbursement'/exp OR 'reimbursement') AND ('health services accessibility'/exp OR 'health services accessibility' OR 'access to essential medicines and health technologies' OR 'access to treatment' OR 'access to new technologies' OR 'access to medicines') AND ('rare disease'/exp OR 'rare disease' OR 'drugs for rare diseases' OR 'high-cost technology'/exp OR 'high-cost technology' OR 'orphan drug'/exp OR 'orphan drug' OR 'orphan disease'/exp OR 'orphan disease' OR 'drugs from the specialized component of pharmaceutical care')</i>	317 publicações
PubMed	<i>((financial risk sharing) OR (healthcare financing) OR (pay for performance) OR (Outcome Assessment, Health Care) OR (drug cost) OR (Patient Outcome Assessment) OR (Reimbursement, Incentive)) AND ((Health Services Accessibility) OR (Access to Essential Medicines and Health Technologies) OR (Access to Treatment) OR (Access to New Technologies) OR (Access to Medicines)) AND ((rare disease) OR (drugs for rare diseases) OR (High-cost technology) OR (Orphan drug) OR (Orphan disease) OR (drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care))</i>	1.146 publicações
Scopus	<i>("financial risk sharing" OR "healthcare financing" OR "pay for performance" OR "outcome assessment, health care" OR "drug cost" OR "patient outcome assessment" OR "reimbursement, incentive") AND ("Health Services Accessibility" OR "Access to Essential Medicines and Health Technologies" OR "Access to Treatment" OR "Access to New Technologies" OR "Access to Medicines") AND ("Rare disease" OR "Drugs for rare diseases" OR "High-cost technology" OR "Orphan drug" OR "Orphan disease" OR "Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care")</i>	73 publicações
Total		1.572

Fonte: Autores.

Discussão

Os modelos de compartilhamento de risco (*risk sharing*) aparecem na literatura sob diversos termos, como acordos de entrada gerenciada, acordos de acesso gerenciado, acordos de acesso alternativo, esquemas de entrada condicional, entre outros. De modo geral, esses modelos são medidas alternativas que visam dividir as incertezas da incorporação de um novo tratamento entre o fabricante e o sistema de saúde. Em outras palavras, são desenhados para enfrentar as atuais barreiras de acesso ao tratamento.

As duas principais barreiras no acesso ao tratamento, apresentadas de forma convergente

por todos os autores, são o fator monetário do tratamento, em um cenário de restrição orçamentária; e as incertezas em relação às evidências científicas aplicadas no mundo real, ou seja, a incerteza quanto à equivalência entre o preço do medicamento e seu valor terapêutico na prática clínica³⁰.

Os tratamentos para doenças de alta complexidade, como as doenças raras, geralmente trazem um impacto orçamentário substancial para o sistema de saúde. Muitas vezes os medicamentos para doenças raras são únicos para o tratamento de determinada patologia, sendo consideradas drogas órfãs, com valores exorbitantes no mercado. Somado a esse cenário, por serem

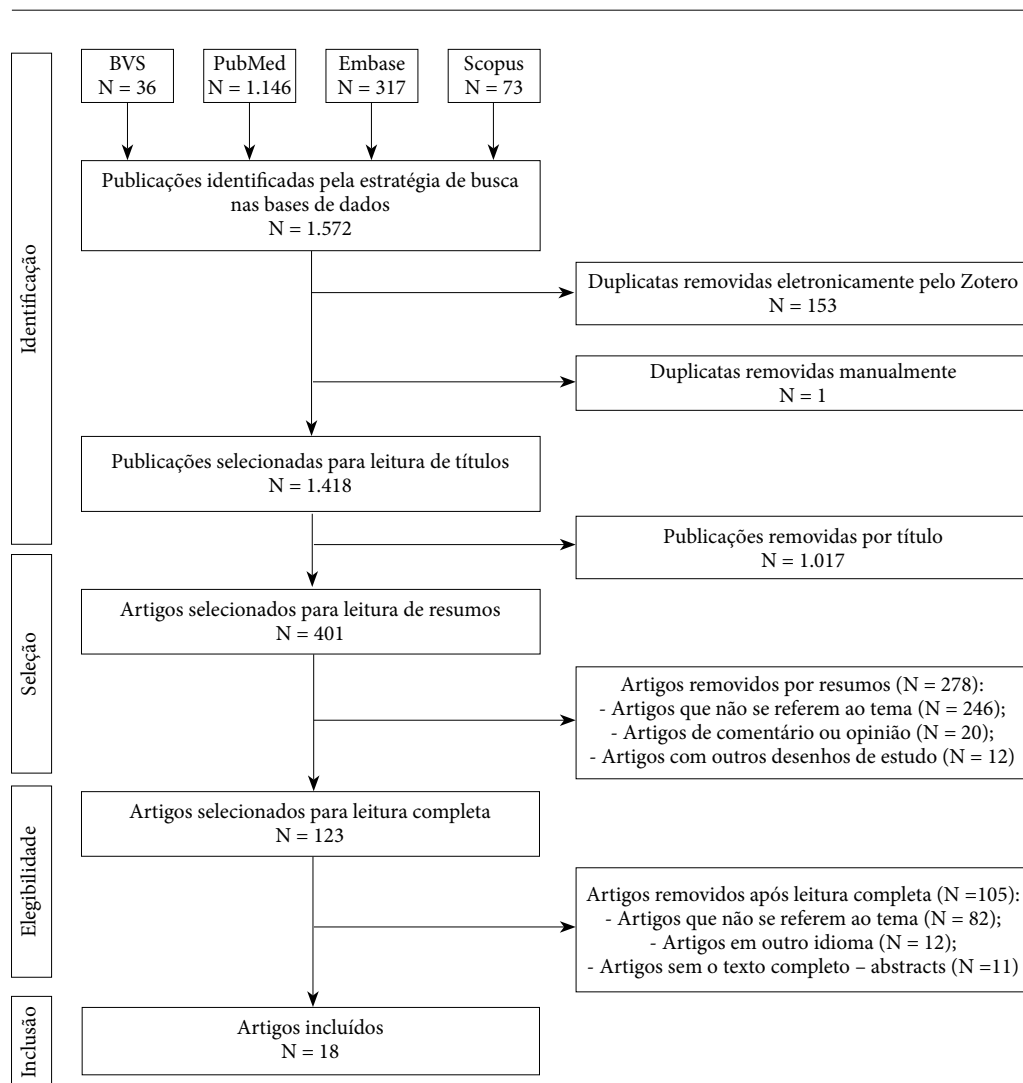


Figura 1. Fluxograma PRISMA.

Fonte: Autores.

doenças com baixa prevalência, normalmente observam-se evidências escassas e não raro imaturas sobre os resultados clínicos da tecnologia³⁰, devido à dificuldade de recrutar um número adequado de pacientes, aos ensaios clínicos com desfechos substitutos, sem randomização e braço-controle, e a questões de ética, que acabam deixando lacunas quanto à efetividade do medicamento no mundo real e a longo prazo^{8,12}.

Em um processo padrão de ATS, que utiliza a busca de evidências clínicas disponíveis somadas a uma análise econômica, os medicamentos órfãos geralmente não se mostram custo-efetivos e apresentam um impacto orçamentário significativo para os sistemas de saúde⁹. Em uma

análise exploratória das solicitações de incorporações de medicamentos para doenças raras para a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde), verificou-se que 46,7% das tecnologias não incorporadas foram justificadas por ausência de evidência clínica, por consistirem em tecnologias não custo-efetivas e por benefícios que não justificavam o preço¹⁹.

Nesse contexto, o financiamento e o acesso do paciente aos medicamentos para doenças raras normalmente são limitados⁹. Devido à complexidade do cenário, geralmente os tratamentos para doenças raras são os principais alvos dos acordos de compartilhamento de risco.

Quadro 3. Descrição dos artigos incluídos para análise.

Autor(es)	Ano	Título	Revista
Morel T <i>et al.</i> ¹²	2013	Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>
Gibson SG, Lemmens T. ¹³	2014	Niche markets and evidence assessment in transition: a critical review of proposed drug reforms	<i>Medical Law Review</i>
Gammie T, Lu CY, Babar ZUD ¹⁴	2015	Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries	<i>PLOS ONE</i>
Degtiar I ¹⁵	2017	A review of international coverage and pricing strategies for personalized medicine and orphan drugs	<i>Health Policy</i>
Bae EY ¹⁶	2019	Role of health technology assessment in drug policies: Korea	<i>Value in Health</i>
Van Wilder P, Pirson M, Dupont A ¹⁷	2019	Impact of health technology assessment and managed entry schemes on reimbursement decisions of centrally authorised medicinal products in Belgium	<i>European Journal of Clinical Pharmacology</i>
Atikeler EK, Leufkens HGM, Goettsch W ¹⁸	2020	Access to medicines in Turkey: evaluation of the process of medicines brought from abroad	<i>International Journal of Technology Assessment in Health Care</i>
Biglia LV <i>et al.</i> ¹⁹	2021	Incorporation of drugs for rare diseases in Brazil: is it possible to have full access to these patients?	<i>Ciência & Saúde Coletiva</i>
Blonda A <i>et al.</i> ²⁰	2022	Assessing the value of nusinersen for spinal muscular atrophy: a comparative analysis of reimbursement submission and appraisal in European countries	<i>Frontiers in Pharmacology</i>
Blonda A <i>et al.</i> ²¹	2022	How can we optimize the value assessment and appraisal of orphan drugs for reimbursement purposes? A qualitative interview study across European countries	<i>Frontiers in Pharmacology</i>
Guarga L <i>et al.</i> ²²	2022	Implementing risk-sharing arrangements for innovative medicines: the experience in Catalonia (Spain)	<i>Value in Health</i>
Shengnan D <i>et al.</i> ²³	2022	Using 5 consecutive years of NICE guidance to describe the characteristics and influencing factors on the economic evaluation of orphan oncology drugs	<i>Frontiers in Public Health</i>
Simoens S <i>et al.</i> ²⁴	2022	How to balance valuable innovation with affordable access to medicines in Belgium?	<i>Frontiers in Pharmacology</i>
Iglesias-López C <i>et al.</i> ²⁵	2023	Financing and reimbursement of approved advanced therapies in several European countries	<i>Value in Health</i>
Kim H <i>et al.</i> ²⁶	2023	Introduction of managed entry agreements in Korea: problem, policy, and politics	<i>Frontiers in pharmacology</i>
Ng QX <i>et al.</i> ²⁷	2024	Comparative policy analysis of national rare disease funding policies in Australia, Singapore, South Korea, the United Kingdom and the United States: a scoping review	<i>Health Economics Review</i>
Douglas CMW, Grunebaum S ²⁸	2024	Lessons learned from the Canadian Fabry Disease Initiative for future risk-sharing and managed access agreements for pharmaceutical and advanced therapies in Canada	<i>Health Policy</i>
Nieto-Gómez P, Castaño-Amores C ²⁹	2024	Factors influencing the reimbursement of cancer drugs in Europe: a scoping review	<i>Journal of Evaluation in Clinical Practice</i>

Fonte: Autores.

Essa parceria entre a indústria farmacêutica (fabricante) e o sistema de saúde pode ser encontrada em diversos países. Na presente revisão, foram encontrados artigos que discutem os modelos de compartilhamento de risco em países de Europa, Américas, Ásia e Oceania. Mesmo considerando as enormes diferenças

econômicas entre os países, o desafio de prover o acesso a tecnologias e o manejo de recursos financeiros para a saúde é comum para muitos^{29,31}. Nesse cenário, observa-se que a indústria farmacêutica encontra nesses modelos uma forma de viabilizar a entrada dos medicamentos no mercado, uma vez que aumentam substan-

Quadro 4. Síntese dos artigos incluídos.

Autor(es)/ano	Barreiras de acesso	Modelo de compartilhamento de risco
Morel T <i>et al.</i> , 2013 ¹²	Incerteza sobre o desempenho clínico e econômico dos novos medicamentos órfãos no mundo real (dificuldade de recrutar um número suficiente de pacientes, população geralmente heterogênea, ensaios clínicos com base em desfechos substitutos, sem randomização e inclusão de braços de controle); pouco conhecimento sobre a história natural da doença; custos de tratamento relativamente altos, gerando grande incerteza orçamentária e/ou o risco financeiro caso o tratamento não funcione como o previsto.	Acordos de entrada gerenciada: (1) esquemas de compartilhamento de riscos baseado em desempenho, que podem ser: a) esquemas de 'reembolso vinculado ao desempenho'; ou (b) 'cobertura com desenvolvimento de evidências'; (2) acordos baseados em finanças, que podem adotar: a) perspectiva no nível do paciente; ou b) perspectiva no nível da população.
Gibson SG, Lemmens T, 2014 ¹³	Incertezas em relação às evidências clínicas (eficácia/segurança) devido às limitações dos estudos clínicos; e um alto custo por terapia.	Acordos de compartilhamento de riscos baseados em desempenho, onde a performance do produto será rastreada em uma população definida em um período específico e a continuação ou nível de reembolso é baseado nos desfechos econômicos e de saúde que foram alcançados. Podem gerenciar a utilização vinculando o reembolso a várias medidas de desempenho: o reembolso pode depender do processo de tomada de decisão clínica (por exemplo, apenas os pacientes com teste positivo para um determinado biomarcador serão cobertos); outros esquemas podem se concentrar em pontos clínicos finais ou intermediários para determinar o reembolso ou envolver garantias de resultados em que o fabricante recebe um pagamento menor para pacientes que não respondem à terapia.
Gammie T, Lu CY, Babar ZUD, 2015 ¹⁴	Altos custos e evidências insuficientes limitam os medicamentos órfãos de atender aos critérios tradicionais de avaliação de tecnologias de saúde, especialmente custo-efetividade.	Dois tipos de Contratos de entrada gerenciada: (1) Esquemas baseados em desempenho (2) Arranjos baseados em finanças (diferentes modelos, incluindo limite de custo, limite de utilização e iniciação gratuita e/ou com desconto).
Degtiar I., 2017 ¹⁵	Incertezas em relação à eficácia e segurança e frequentemente preços altos.	Acordos de entrada gerenciada com registros nacionais de resultados.
Bae EY, 2019 ¹⁶	Alto custo de tratamento e incertezas do efeito do tratamento.	Existem quatro tipos de <i>risk sharing</i> na Coreia: reembolso da diferença entre o preço listado e o preço contratado; mistura de tratamentos condicionais com base na resposta e no reembolso; limite global de gastos; e limite de gastos por paciente.
Van Wilder P, Pirson M, Dupont A, 2019 ¹⁷	Despesas crescentes nos planos de saúde (aumento anual de cerca de 25 milhões de euros); medicamentos com preços altos; eficácia relativa e/ou incertezas de custo-efetividade; baixa disposição a pagar pelos planos de saúde.	Esquemas de entrada gerenciada.
Atikeler EK, Leufkens HGM, Goettsch W, 2020 ¹⁸	Preços muito altos para medicamentos órfãos.	Acordos de acesso alternativos.
Biglia LV <i>et al.</i> , 2021 ¹⁹	Escassez de evidências científicas adequadas e alto custo dos tratamentos.	Compartilhamento de risco.
Blonda A <i>et al.</i> , 2022 ²⁰	Alto custo de tratamento.	Acordos de Entrada Gerenciada baseado em finanças, quando relacionado a um preço com desconto, e/ou baseado em desfecho, em que dados adicionais sobre eficácia do medicamento no mundo real serão coleados

continua

Quadro 4. Síntese dos artigos incluídos.

Autor(es)/ano	Barreiras de acesso	Modelo de compartilhamento de risco
Blonda A <i>et al.</i> , 2022 ²¹	Medicamentos a preços crescentes e incertezas referente à custo-efetividade.	Acordos de entrada gerenciada que permitem um reembolso temporário no fornecimento de uma redução de preço (com base financeira) ou na condição de que dados adicionais sobre a eficácia no mundo real sejam coletados em um registro (com base em resultados ou desempenho).
Guarga L <i>et al.</i> , 2022 ²²	Incertezas sobre eficácia, custo-efetividade/ou impacto orçamentário.	Reembolsos vinculados ao desempenho e acordos de compartilhamento de custos.
Shengnan D <i>et al.</i> , 2022 ²³	Alto custo do tratamento; população pequena nos estudos; e incerteza no que tange às evidências clínicas dos medicamentos oncológicos órfãos.	Acordos de acesso gerenciado.
Simoens S <i>et al.</i> , 2022 ²⁴	Falta de identificação das necessidades médicas não atendidas em todas as áreas terapêuticas; limitações das evidências clínicas disponíveis (eficácia e segurança a longo prazo); alto impacto orçamentário.	Acordos de entrada gerenciada.
Iglesias-López C <i>et al.</i> , 2023 ²⁵	Incerteza na custo-efetividade dos medicamentos (altos custos e incertezas em relação às evidências clínicas).	Contratos de entrada gerenciada e pagamento baseado em resultados.
Kim H <i>et al.</i> , 2023 ²⁶	Alto custo de medicamentos; incerteza quanto à eficácia dos medicamentos.	Acordos baseado em finanças e baseado em resultados.
Ng QX <i>et al.</i> , 2024 ²⁷	Alto custo do tratamento; dificuldades no financiamento e reembolso dos medicamentos.	Acordos entre governos ou sistemas de saúde e empresas farmacêuticas para gerenciar a incerteza em relação ao custo e à eficácia de medicamentos de alto custo.
Douglas CMW, Grunebaum S, 2024 ²⁸	Incerteza quanto à eficácia das terapias; altos custos associados as terapias.	Acordos entre pagadores e empresas farmacêuticas para lidar com a incerteza sobre a eficácia de tratamentos e conter custos. Baseados em resultados, para reduzir a incerteza de eficácia, ou financeiros, visando limitar despesas.
Nieto-Gómez P, Castaño-Amores C., 2024 ²⁹	Alto custo dos medicamentos; falta de transparência em relação aos critérios usados para o preço e reembolso dos medicamentos; incerteza em relação aos benefícios clínicos e ao custo-eficácia dos medicamentos.	Acordos baseados em resultados e adaptações específicas de cada país que permitem estratégias de reembolso flexíveis e, ao mesmo tempo, garantem o acesso do paciente aos tratamentos necessários.

Fonte: Autores.

cialmente as chances de incorporação, mesmo diante de um cenário de incertezas orçamentárias e científicas^{16,17,21,28,29,32}.

A adoção dos modelos de *risk sharing* pelos países aparece de maneira crescente na literatura, porém de forma heterogênea, tanto nos procedimentos adotados quanto na classificação ou nomenclatura utilizada. É, portanto, considerada uma tendência internacional em constante expansão e ainda pendente de análises mais aprofundadas³⁰.

Os modelos de compartilhamento de risco costumam ser divididos em dois grandes grupos, de acordo com seu objetivo: (I) modelos com base financeira, que visam limitar o impacto orçamentário; e (II) modelos com base em desempenho, que objetivam analisar evidências

de mundo real sobre o valor terapêutico das tecnologias³³. O mapeamento dos tipos de modelos existentes e a discussão dos exemplos de implementação estão descritos a seguir:

I – Modelos com base financeira

Os modelos de compartilhamento de risco com base financeira têm como principal objetivo limitar o impacto orçamentário ao incorporar uma nova tecnologia.

Morel e colaboradores analisaram 42 acordos de compartilhamento de risco em sete países europeus, sendo 19 classificados como acordos de base financeira. Países como Bélgica (com quatro acordos) e Inglaterra/País de Gales (com oito acordos) apresentaram apenas

acordos financeiros, em diferentes perspectivas. A Itália, sendo o país que apresentou o maior número de compartilhamento de riscos, com 15, utilizou diferentes acordos baseados em finanças e desempenho. Os acordos baseados em finanças, segundo os autores, podem adotar uma perspectiva no nível do paciente ou da população. No nível do paciente, pode ser: limitação de custos (custo máximo por tratamento); limitação de utilização (número total de doses ou ciclos); ou início de tratamento gratuito ou com desconto. Já no nível da população, podem ser um simples desconto para todos os pacientes elegíveis; acordos de preço-volume “sem limite”, ou seja, um preço é estipulado com base no volume esperado, diminuindo caso o volume seja ultrapassado; ou “com limite”, quando há um limite no volume adquirido. Caso o volume seja ultrapassado, o fabricante deverá arcar com o excedente¹².

De maneira semelhante, Gammie e colaboradores trazem a presença de uma variedade de formas para esses esquemas em alguns países, incluindo limite de custo, limite de utilização e iniciação gratuita e/ou com desconto¹⁴.

Na Coreia do Sul, segundo Bae, o governo implementou medidas para expandir o acesso aos tratamentos, incluindo o *risk sharing*, com a finalidade de reduzir o preço efetivo. Entre as possibilidades, destaca-se o modelo em que a indústria farmacêutica restitui a diferença entre o preço de lista e o preço considerado custo-efetivo, ou que pague o custo do medicamento de não respondedores. Segundo o artigo, até 2017, a maior parte dos medicamentos teve o reembolso correspondente à diferença dos preços¹⁶.

A maioria dos acordos de gerenciamento na Coreia do Sul são contratos financeiros, em que os descontos concedidos limitam o impacto no orçamento. A implementação desses acordos ajuda a superar a resistência das farmacêuticas no lançamento de medicamentos a preços mais baixos e amplia o acesso ao tratamento de doenças graves^{26,27}.

Na Turquia, os acordos são geralmente focados no preço, mas também podem focar a geração de evidências. Entre os modelos baseados em finanças, podem ser por meio de descontos adicionais, descontos confidenciais, retorno ou preço baseado em volume. No entanto, o país não possui uma agência de ATS nem legislações específicas para doenças raras¹⁸.

Alguns artigos apresentaram, além de mecanismos teóricos, alguns exemplos práticos de implementação de modelos de compartilhamento de risco com base financeira.

Guarga e colaboradores analisaram 15 acordos no sistema de saúde da Catalunha, dos quais três eram para doenças raras (gastroenterologia, nefrologia e respiratória) e baseados em compartilhamento de custos. A incerteza a ser endereçada para a gastroenterologia e a nefrologia foi relacionada ao número de pacientes e ao impacto orçamentário, e o acordo baseou-se em um limite orçamentário por ano. Para a doença respiratória, o impacto orçamentário foi relacionado ao número de pacientes fora das recomendações dos critérios clínicos, com o acordo sendo baseado na seleção do subgrupo de paciente e um acordo de preço por volume anual²².

O único artigo que abordou especificamente um medicamento detalhou o acordo da Bélgica para a inclusão de nursinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal. A parte financeira do acordo foi baseada em uma redução de preço e em um “limite absoluto”, a fim de gerenciar as incertezas em torno do número total de pacientes elegíveis. Além disso, foi definido que o sistema de saúde não reembolsaria os custos de não respondedores ou qualquer custo extra durante o primeiro ano dos pacientes iniciados no tratamento²⁰.

II – Modelos com base em desempenho

Os modelos de compartilhamento de risco com base em desempenho, por sua vez, visam contornar as incertezas no que diz respeito a evidências científicas do medicamento e/ou seus desfechos no mundo real. Para isso, são estabelecidos mecanismos para gerar evidências adicionais sobre o valor terapêutico da tecnologia, a fim de entender se ela deverá ser reembolsada.

No estudo de Morel e colaboradores, dos 42 acordos analisados, 23 correspondem a acordos de compartilhamento de riscos baseados em desempenho. Países como Holanda e Suécia aplicaram somente acordos baseados em desempenho, com dez e cinco acordos respectivamente, com a cobertura condicionada ao desenvolvimento de evidências adicionais. Segundo os autores, essa vertente pode ser dividida em duas categorias: (a) reembolso vinculado ao desempenho – o desempenho do medicamento no paciente é vinculado ao pagamento da tecnologia; ou (b) reembolso com desenvolvimento de evidências – a decisão do reembolso ocorre após a coleta de evidências adicionais em nível populacional¹².

Na categoria “reembolso vinculado ao desempenho”, o pagamento pode ser atrelado a determinados critérios de elegibilidade para um tratamento, sendo, por exemplo, direcio-

nado aos pacientes que tenham determinado resultado de um teste genético, ou medindo os desfechos intermediários ou clínicos, isto é, o pagamento ocorrerá apenas para respondedores – ou o fabricante devolve o pagamento para não respondedores ou concede uma continuação condicional para aqueles que atingem um marco intermediário do tratamento¹².

Na categoria “reembolso com desenvolvimento de evidências” existem modelos que reembolsam o medicamento apenas para aqueles pacientes que já estão em pesquisa ou que reembolsam todos os novos pacientes que podem participar da pesquisa¹².

O estudo de Gibson e Lemmens discute os compartilhamentos de risco baseados em desempenho no Reino Unido. Mais de 100 esquemas já foram implementados ou estão em curso em diferentes jurisdições, estando associados a distintas medidas de desempenho, como aquelas baseadas em decisões clínicas aplicadas a subgrupos específicos de pacientes; outros esquemas podem se concentrar em “desfechos clínicos” ou intermediários para determinar o reembolso e/ou envolver garantias de resultados, segundo os quais o fabricante recebe um pagamento menor para pacientes que não responderam à terapia¹³.

Ainda no Reino Unido, o estudo de Shengnan e colaboradores analisou 30 orientações de medicamentos oncológicos pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e todos os medicamentos tiveram pelo menos um tipo de acordo, sendo que 70% utilizaram “esquema de acesso ao paciente”, definido por um simples desconto; 6,7% utilizaram um acordo comercial de acesso; e 23,3% obtiveram acordo de acesso gerenciado, incluindo um contrato de coleta de dados mais um desconto simples. Os medicamentos foram financiados por tempo limitado de até dois anos, durante os quais foram mantidos conforme: (a) os resultados que precisam ser coletados para abordar a incerteza nas principais áreas clínicas; e (b) o custo do medicamento no acordo. Em seguida, os medicamentos passam por uma rápida reconsideração para decidir se é recomendado para uso no sistema de saúde³⁰.

Degtiar cita em seu artigo que as drogas órfãs geralmente recebem cuidado especial, mesmo que, muitas vezes, com evidências insuficientes. Globalmente, há um aumento significativo de acordos de entrada gerenciada para mitigar o risco da ausência de evidências robustas. Na Austrália, por exemplo, empresas estão pagando para estabelecer registros nacionais para reduzir as incertezas dos desfechos e o preço do

medicamento é diminuído quando os desfechos não atingem as expectativas¹⁵.

Em países como Holanda, Espanha e Itália o pagamento baseado em resultados é mais frequente, sendo vinculado à obtenção dos desfechos clínicos pré-determinados. Apesar de amplamente utilizadas, observa-se que as estratégias são aplicadas de forma heterogênea entre os países, mesmo que para o mesmo tratamento²⁵.

O estudo sobre nusinersena para o tratamento de atrofia muscular espinhal explora também exemplos de países que efetuam o reembolso baseado em desempenho. Na Holanda e na Bélgica os acordos foram baseados em finanças e resultados. Com relação aos resultados, na Bélgica foi definido que não reembolsariam os custos de não-respondedores. Já na Inglaterra e no País de Gales foi feito um acordo de desconto combinado com uma cobertura condicionada ao desenvolvimento de evidências. Depois de finalizado o acordo, o NICE recomendou o medicamento nas mesmas condições e especificidades estabelecidas no acordo²⁰.

Apesar de discutido em categorias separadas, muitos dos artigos abordaram os modelos de compartilhamento de risco, tanto baseado em finanças quanto em desempenho, de forma conjunta, e muitos países aplicam os dois mecanismos em um mesmo acordo. No estudo de Blonda e colaboradores, os autores afirmam a importância do uso desse mecanismo para além de uma simples maneira de contenção de custos em curto prazo, sugerem que o acordo foque esquemas baseados em desfecho ou que combine as duas alternativas²¹.

Pode-se notar, ainda, uma falta de dados sobre os modelos já implementados em muitos países, como França e Alemanha¹², bem como a ausência de políticas para medicamentos órfãos e doenças raras, como na China e na Índia¹⁴. Estudo realizado acerca do cenário brasileiro afirma que apenas Inglaterra e Brasil informam estar dispostos a contratos inovadores de compartilhamento de risco com os fabricantes. França, Austrália e Canadá não reportavam abertamente a possibilidade¹⁹.

O Ministério da Saúde brasileiro divulgou em 2019 o primeiro acordo de compartilhamento de risco para a incorporação do medicamento nusinersena para a atrofia muscular espinhal tipos II e III³⁴. De acordo com a Portaria nº 1.297, de junho de 2019, o acordo visava promover o equilíbrio entre a disponibilização da tecnologia, o custo e a coleta de evidências adicionais no mundo real, a fim de possibilitar a reavalia-

ção da incorporação. O acordo contemplou a redução de preço, critérios de elegibilidade dos subgrupos, definição dos desfechos de saúde esperados e parâmetros de efetividade clínica, periodicidade de avaliação, critérios de interrupção caso não atinja os desfechos esperados e número máximo de pacientes por ano (caso excedido, o fabricante arcaria com os custos)³⁵.

No entanto, no final de 2020 tornou-se público que o acordo de compartilhamento de riscos não havia chegado aos termos adequados, sendo encerrado antes mesmo da implementação. Após nova submissão à Conitec, foi definido a incorporação do medicamento para o tipo II da doença, mas não para o tipo III. Além da ausência de regras contratuais específicas para essa modalidade de aquisição, a portaria não apresentou cláusulas de desempenho, como as obrigações específicas das partes, os valores mínimo e máximo do medicamento e a manutenção do compartilhamento de risco em caso de judicialização. Isso demonstrou a ausência de regulamentações específicas para essa modalidade de aquisição no Brasil³⁶.

No final de 2022, o Ministério da Saúde divulgou compromisso para a elaboração de um novo acordo de compartilhamento de risco para o tratamento de atrofia muscular espinhal, agora para o medicamento onasemnogene aeparvec, uma terapia gênica precificada em R\$ 6,5 milhões. Devido à incerteza dos benefícios clínicos e em relação à segurança a longo prazo, assim como do impacto orçamentário para o sistema de saúde, a Conitec aprovou a incorporação mediante um acordo de acesso gerenciado, que prevê pagamentos parcelados e atrelados à performance do medicamento. O prazo de 180 dias para disponibilização no SUS já venceu e a terapia ainda não se encontra disponível para os pacientes. O Brasil ainda enfrenta importantes desafios para que novos acordos possam vigorar no sistema público de saúde³⁷.

De forma geral, a implementação dos modelos de compartilhamento de risco tem como principal objetivo expandir o acesso ao tratamento das doenças raras e, ao mesmo tempo, mitigar os possíveis riscos envolvidos nesse processo de reembolso. Os artigos incluídos na análise, em consonância entre si, apontam que muitos medicamentos para doenças raras não seriam disponibilizados aos pacientes se não houvesse um mecanismo de entrada gerenciada^{16,17,21}.

Van Wilder e colaboradores reforçam que a implementação de um modelo de entrada gerenciada aumentou substancialmente as chances de uma decisão positiva de reembolso na Bélgica. Entre os medicamentos órfãos que não submeteram uma proposta de modelo de compartilhamento de risco, 53,8% receberam recomendação positiva, enquanto entre aqueles que utilizaram um mecanismo as aprovações foram para 80%¹⁷. Na Bélgica, mais de 75% dos medicamentos órfãos são reembolsados através de contratos inovadores com base em compartilhamento de risco. Esses modelos geraram economias substanciais para o sistema de saúde, cerca de 38,5%, ou € 1,6 bilhão, em 2019²⁴.

Apesar de ainda ser um tema recente, os autores apresentam aprendizados importantes sobre os desafios dessa implementação. A falta de experiência e poder de negociação, a dificuldade de estabelecer desfechos realistas, a definição de critérios de retirada caso a medicação não atinja os desfechos acordados e a carga de trabalho extra para a reavaliação ao final do estudo são alguns dos principais desafios apontados pelos autores^{17,21,24}.

Outra questão amplamente discutida nos artigos foi a falta de transparência, devido aos termos de confidencialidade, e a falta de padronização na implementação. As estratégias costumam ser heterogêneas entre os países e até dentro deles, mesmo que para um mesmo medicamento. Isso pode gerar ineficiência no compartilhamento de dados e boas práticas, falta de robustez nas evidências entre os países e, principalmente, falta de equidade do acesso ao tratamento para doenças raras^{14,15,17,20,21,24,25}.

Destaca-se que este estudo apresenta algumas limitações. A primeira é referente à falta de padronização dos descritores utilizados para publicações sobre *risk sharing* na literatura científica, o que pode levar à perda de estudos relevantes para a revisão. Existem grupos de trabalho que visam contribuir para tal padronização, como o criado pela ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), mas que excluem o conceito de *risk sharing* baseado em finanças¹⁰. Além disso, por se tratar de um tema recente, ainda há poucos estudos publicados. Quando publicados, muitos não trazem os desfechos dos modelos implementados, por consequência dos termos de confidencialidade, o que torna a discussão sobre aprendizados ainda mais desafiadora.

Considerações finais

Nesse universo de alta complexidade das doenças raras, é necessário ampliar as discussões e o entendimento em torno de modelos de compartilhamento de risco, seja para preencher lacunas no que diz respeito à efetividade do tratamento, através de modelos com base em desempenho, seja para minimizar custos, por meio de modelos com base financeira. Sugere-se que o uso desses mecanismos ocorra para além de uma simples forma de contenção de custos em curto prazo, sendo focado em esquemas combinados que incluam a análise de desfechos do medicamento.

Conclui-se que a implementação de modelos de compartilhamento de risco é uma maneira de minimizar as barreiras de impacto financeiro e de incertezas em relação à efetividade do medicamento, podendo, desse modo, expandir o acesso aos tratamentos para as doenças raras em todo o mundo.

Pela importância e complexidade do tema, faz-se necessário ampliar a transparência e a troca de experiências entre os países, fatores fundamentais para a criação de políticas e diretrizes que tornem o processo mais efetivo na expansão do acesso no Brasil e em todo o mundo.

Conclui-se que a implementação de modelos de compartilhamento de risco é uma forma de minimizar as barreiras de impacto financeiro e de incertezas em relação à efetividade do medicamento, com potencial para expandir o acesso aos tratamentos para as doenças raras em todo o mundo.

Pela importância e complexidade do tema, faz-se necessário ampliar a transparência e a troca de experiências entre os países, fatores de fundamental importância para a criação de políticas e diretrizes que tornem o processo de expansão de acesso no Brasil e em todo o mundo mais efetivo.

Colaboradores

G Puopolo: responsável pela concepção do estudo, delineamento metodológico, coleta e organização dos dados, análise e interpretação dos resultados, redação inicial do manuscrito e revisão crítica do conteúdo. Coordenou todas as etapas da pesquisa e da escrita. MLA Rodrigues: colaborou na interpretação dos achados, participou das análises dos resultados e contribuiu com sugestões conceituais. Auxiliou na redação e revisão das seções de introdução e discussão. JV Bulgareli: autora orientadora. Responsável pela orientação da concepção do estudo, delineamento metodológico e supervisão geral do trabalho, análise crítica de todas as etapas, revisão aprofundada do manuscrito e aprovação da versão final.

Declaração de disponibilidade de dados

As fontes de dados utilizados na pesquisa estão indicadas no corpo do artigo.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria GM nº 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. *Diário Oficial da União* 2014; 30 jan.
2. Bouvy J, Vogler S. *Update on 2004 background paper, pricing and reimbursement policies: impacts on innovation: BP 8.3*. Geneva: WHO; 2013.
3. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data [Internet]. 2023 [cited 2026 mar 23]. Available from: <https://www.orpha.net>
4. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, Murphy D, Le Cam Y, Rath A. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 2020; 28(2):165-173.
5. Correio Braziliense. Radar dos raros: o atual cenário das doenças raras no Congresso Nacional [Internet]. 2022 [acessado 2026 mar 23]. Disponível em: <https://muitosmosraros.com.br/wp-content/uploads/2022/03/radar-dos-raros-o-atual-cenario-das-doencas-raras-no-congresso-nacional.pdf>
6. Remuzzi G, Garattini S. Rare diseases: what's next? *Lancet* 2008; 371(9629):1978-1979.
7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). No Dia Mundial das Doenças Raras, Ministério da Saúde reforça importância do diagnóstico precoce [Internet]. 2022 [acessado 2026 mar 23]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/fevereiro/no-dia-mundial-das-doencas-raras-ministerio-da-saude-reforca-importancia-do-diagnostico-precoce>
8. Trajman A. Rare diseases: who pays which bill? *Cad Saude Publica* 2019; 35(9):e00145719.
9. 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.
10. Garrison LP, Towse A, Briggs A, de Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, Perfetto EM, Dabbous O, Annemans L, Brixner D, Mestre-Ferrandiz J, Towse K. Performance-based risk-sharing arrangements: good practices for design, implementation, and evaluation. *Value Health* 2013; 16(5):703-719.
11. Reis JG, Martins MFM, Lopes MHB. Indicativos de qualidade para artigos de Revisão Integrativa [Internet]. 2015 [acessado 2025 fev 11]. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/10952/Indicativos_de_qualidade_artigos_de_Revisao_E3o_Integrativa.pdf
12. Morel T, Arickx F, Befrits G, Siviero P, van der Meijden C, Xoxi E, Simoens S. Reconciling uncertainty of costs and outcomes with the need for access to orphan medicinal products: a comparative study of managed entry agreements across seven European countries. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8(1):198.
13. Gibson SG, Lemmens T. Niche markets and evidence assessment in transition: a critical review of proposed drug reforms. *Med Law Rev* 2014; 22(2):200220.
14. Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to orphan drugs: a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS One* 2015; 10(10):e0140002.
15. Degtiar I. A review of international coverage and pricing strategies for personalized medicine and orphan drugs. *Health Policy* 2017; 121(12):12401248.
16. Bae EY. Role of health technology assessment in drug policies: Korea. *Value Health Reg Issues* 2019; 18:2429.
17. Van Wilder P, Pirson M, Dupont A. Impact of health technology assessment and managed entry schemes on reimbursement decisions of centrally authorised medicinal products in Belgium. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(7):895900.
18. Atikeler EK, Leufkens HGMB, Goettsch W. Access to medicines in Turkey: evaluation of the process of medicines brought from abroad. *Int J Technol Assess Health Care* 2020; 36(6):585591.
19. Biglia LV, Mendes SJ, Lima TM, Aguiar PM. Incorporation of drugs for rare diseases in Brazil: is it possible to have full access to these patients? *Cien Saude Colet* 2021; 26(11):55475560.
20. Blonda A, Barcina Lacosta T, Toumi M, Simoens S. Assessing the value of nusinersen for spinal muscular atrophy: a comparative analysis of reimbursement submission and appraisal in European countries. *Front Pharmacol* 2022; 12:750742.
21. Blonda A, Denier Y, Huys I, Kawalec P, Simoens S. How can we optimize the value assessment and appraisal of orphan drugs for reimbursement purposes? A qualitative interview study across European countries. *Front Pharmacol* 2022; 13:902150.
22. Guarga L, Gasol M, Reyes A, Roig M, Alonso E, Clopés A, Delgadillo J. Implementing risk-sharing arrangements for innovative medicines: the experience in Catalonia (Spain). *Value Health* 2022; 25(5):803809.
23. Duan S, Lv Z, Zhou N, Zhu W, Yi Y, Liu J, Yuan N. Using 5 consecutive years of NICE guidance to describe the characteristics and influencing factors on the economic evaluation of orphan oncology drugs. *Front Public Health* 2022; 10:964040.
24. Simoens S, Abdallah K, Barbier L, Barcina Lacosta T, Blonda A, Car E, Claessens Z, Desmet T, De Sutter E, Govaerts L, Janssens R, Lalova T, Moorkens E, Saesen R, Schoefs E, Vandenplas Y, Van Overbeeke E, Verbaanderd C, Huys I. How to balance valuable innovation with affordable access to medicines in Belgium? *Front Pharmacol* 2022; 13:960701.
25. Iglesias-López C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Financing and reimbursement of approved advanced therapies in several European countries. *Value Health* 2023; 26(6):841853.
26. Kim H, Godman B, Kwon HY, Hong SH. Introduction of managed entry agreements in Korea: problem, policy, and politics. *Front Pharmacol* 2023; 14:999220.
27. Ng QX, Ong C, Chan KE, Ong TSK, Lim IJX, Tang ASP, Chan HW, Koh GCH. Comparative policy analysis of national rare disease funding policies in Australia, Singapore, South Korea, the United Kingdom and the United States: a scoping review. *Health Econ Rev* 2024; 14(1):42.

28. Douglas CMW, Grunebaum S. Lessons learned from the Canadian Fabry Disease Initiative for future risk-sharing and managed access agreements for pharmaceutical and advanced therapies in Canada. *Health Policy* 2024; 143:105044.
29. Nieto-Gómez P, Castaño-Amores C. Factors influencing the reimbursement of cancer drugs in Europe: a scoping review. *J Eval Clin Pract* 2024; 30(4):1546-1555.
30. Hauengen RC. *Risk sharing agreements: acordos de partilha de risco e o sistema público de saúde no Brasil – oportunidades e desafios* [dissertação]. Rio de Janeiro: UFRJ; 2014.
31. Lee B, Bae EY, Bae S, Choi HJ, Son KB, Lee YS, Kim HJ, Kang H, Kwon HY. How can we improve patients' access to new drugs under uncertainties? South Korea's experience with risksharing arrangements. *BMC Health Serv Res* 2021; 21(1):967.
32. Efthymiadou O, Kanavos P. Determinants of managed entry agreements in the context of health technology assessment: a comparative analysis of oncology therapies in four countries. *Int J Technol Assess Health Care* 2021; 37:e31.
33. Piatkiewicz TJ, Traulsen JM, HolmLarsen T. Risk-sharing agreements in the EU: a systematic review of major trends. *PharmacoEconomics Open* 2018; 2(2):109123.
34. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Pacientes com atrofia muscular espinhal terão novo medicamento no SUS [Internet]. 2022 [acessado 2025 fev 8]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45512-pacientes-com-atrofia-muscular-espinhal-terao-novo-medicamento-no-sus>
35. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 1.297, de 11 de junho de 2019. Institui projeto piloto de acordo de compartilhamento de risco para incorporação de tecnologias em saúde, para oferecer acesso ao medicamento Spinraza (nusinersena) para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME 5q) tipos II e III no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial União* 2019; 12 jun.
36. Couto BM. *Risk sharing agreement: perspectivas e desafios para sua aplicação no SUS* [monografia]. Brasília: Instituto Serzedello Corrêa, Escola Superior do Tribunal de Contas da União; 2022.
37. Brasil. Ministério da Saúde (MS). MS e Novartis firmam compromisso para elaboração do acordo de compartilhamento de risco para AME [Internet]. 2022 [acessado 2025 fev 11]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/dezembro/ms-e-novartis-firmam-compromisso-para-elaboracao-do-acordo-de-compartilhamento-de-risco-para-ame>

Artigo apresentado em 20/05/2024

Aprovado em 02/01/2025

Versão final apresentada em 04/01/2025

Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva, Vania de Matos Fonseca