

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

POLÍTICAS PÚBLICAS PARA DOENÇAS RARAS NO BRASIL, EUA E UE:
IMPLICAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DE PESQUISA E ACESSO A
MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NO BRASIL

BRASÍLIA, 2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

FÁBIO DE OLIVEIRA AQUINO

POLÍTICAS PÚBLICAS PARA DOENÇAS RARAS NO BRASIL, EUA E UE:
IMPLICAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DE PESQUISA E ACESSO A
MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NO BRASIL

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Coorientador: Prof. Dr Ricardo Eccard da Silva

BRASÍLIA

2025

FÁBIO DE OLIVEIRA AQUINO

**POLÍTICAS PÚBLICAS PARA DOENÇAS RARAS NO BRASIL, EUA E UE:
IMPLICAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DE PESQUISA E ACESSO A
MEDICAMENTOS ÓRFÃOS NO BRASIL**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde da Universidade de
Brasília

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes (Presidente)
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – UnB

Profa. Dra. Dirce Bellezi Guilhem
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Erica Carine Campos Caldas Rosa
Ministério da Saúde – Coordenação Geral de Doenças Raras

Profa. Dra. Marie Togashi
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – UnB

Dra. Thais Bergmann de Castro
Ministério da Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep

Brasília, 2025

Este trabalho é um presente a todos que acreditaram neste sonho, a esta jornada dedico meu mais profundo agradecimento a Clara, minha filha, que me inspira a ser uma pessoa melhor a cada dia; aos meus pais, que me ensinaram o valor do estudo e da perseverança; às minhas irmãs, minhas confidentes e cúmplices em meus sonhos e desafios; e ao Sandro, por cada palavra de incentivo que me fortaleceu. Sem o amor e o apoio de cada um, esta conquista não seria possível.

AGRADECIMENTOS

"Aos que sonham e lutam por seus ideais, dedico esta tese como um tributo à perseverança."

Acreditar neste sonho foi a força motriz que me guiou até a conclusão deste trabalho. Contar com o apoio das pessoas que me amam e que sempre incentivam meus objetivos foi fundamental para a realização desta tese, e a gratidão que sinto por todas as pessoas que contribuíram para essa jornada é imensa.

Agradeço a Deus, ao Universo e todas suas manifestações de energia, que me proporcionaram saúde, sabedoria e força para concluir esta etapa tão significativa da minha vida. Sou profundamente grato aos meus pais, meus primeiros e maiores professores, que me forneceram a base sólida necessária para chegar até aqui e me mostraram que a educação é o caminho para o crescimento e libertação.

Um agradecimento especial vai para minha filha Clara, cuja juventude trouxe palavras de amor, cuidado e incentivo. Seu olhar terno e seu valor incalculável foram fontes de motivação constantes. Obrigado por ser minha maior fonte de inspiração e por me ensinar o verdadeiro significado do amor incondicional, te amo.

À Professora Doutora Maria Rita, minha orientadora e ao coorientador Ricardo Eccard, pela manifestação de incondicional apoio e disponibilidade, pelo aconselhamento assertivo e pelo estímulo permanente.

Às minhas irmãs Marisa e Maísa que sempre foram minhas confidentes e cúmplices, estando ao meu lado com apoio e incentivo inabaláveis.

Ao Sandro, companheiro de vida, agradeço por acreditar em mim e por me oferecer todo o apoio para que eu pudesse me dedicar a este projeto.

Aos amigos próximos que tornaram esta jornada mais leve, pelo companheirismo nos momentos mais desafiadores. Sou imensamente grato por cada oportunidade e por cada lição aprendida ao longo desse caminho. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), meus agradecimentos.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas
pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo
mundo vê.”*
— Arthur Schopenhauer

RESUMO

Introdução: Doenças raras representam um desafio significativo para a saúde pública em todo o mundo, afetando milhões de pessoas. Com uma ampla gama de sintomas e causas, estima-se que existam entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes de doenças raras, sendo que 80% são de origem genética e 75% com incidência na infância. No Brasil, cerca de 13 milhões de pessoas convivem com essa condição de saúde. Este trabalho foi conduzido com o intuito de fortalecer as políticas públicas nacionais e melhorar o acesso ao tratamento de pacientes com doenças raras e ultrarraras no Brasil.

Objetivos: Analisar os modelos regulatórios e as políticas públicas relacionadas a doenças raras no Brasil, Estados Unidos e União Europeia, além de investigar protocolos de pesquisa sobre o tema submetidos à Plataforma Brasil entre 2013 e 2023, apresentando o perfil dos estudos e discutindo as diversas formas de acesso aos medicamentos órfãos no Brasil.

Métodos: Este estudo descritivo utilizou uma abordagem metodológica que combinou pesquisa documental, análise de sites oficiais e revisão da literatura, empregando técnicas interpretativas e estatísticas em enfoques qualitativos e quantitativos. A busca abrangeu documentos oficiais sobre políticas públicas e normativas éticas, incluindo legislação, diretrizes, apresentações e relatórios, com foco nas doenças raras. As fontes consultadas foram os sites do Ministério da Saúde, da ANVISA, da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e da *Food and Drug Administration* (FDA).

Resultados: A análise comparativa sugere que o Brasil pode adotar práticas bem-sucedidas dos Estados Unidos e da União Europeia, como parcerias intersetoriais, incentivos fiscais e o envolvimento de associações de pacientes. Esses achados indicam um aumento no investimento em pesquisas sobre doenças raras, o que pode impulsionar o desenvolvimento de novas terapias e a formulação de políticas públicas mais eficazes. A harmonização gradual das políticas é especialmente vantajosa para países em desenvolvimento, melhorando o atendimento às necessidades dos pacientes. No Brasil, dentre os 1.500 protocolos de pesquisa analisados, 9 eram duplicados, resultando em 1.491 estudos únicos. Destes, 1.301 (87,26%) foram aprovados, 38 (2,55%) não aprovados e 152 (10,19%) estavam pendentes. A média do tamanho amostral foi de 153 indivíduos, com desvio padrão de 817,03; a mediana foi de 22, com um mínimo de 0 e um máximo de 20.000. Entre 2013 e 2019, o número de estudos aumentou, passando de 58 (4,46%) em 2013 para 160 (12,30%) em 2019. Embora tenha havido uma diminuição nos anos de 2020 e 2021, o número de estudos voltou a crescer, alcançando 176 em 2023. A análise estatística revelou que 92,24% dos estudos eram unicêntricos e 7,76% multicêntricos. Em relação ao desenho dos estudos, 87,78% eram observacionais e 12,22% de intervenção/experimental.

Conclusões: Este estudo revelou a complexidade e a importância das políticas públicas e dos modelos regulatórios voltados para doenças raras no Brasil, Estados Unidos e União Europeia, e a partir de uma análise comparativa demonstrou que o Brasil pode se fortalecer significativamente ao adotar práticas bem-sucedidas observadas nas regiões estudadas, como parcerias intersetoriais, incentivos fiscais e o envolvimento ativo do controle social. Esses elementos são decisivos para o aumento do investimento em pesquisas sobre doenças raras, o que, por sua vez, pode impulsionar o desenvolvimento de novas terapias e a formulação de políticas públicas mais eficazes e que atendam às reais necessidades dos indivíduos, considerando suas características socioeconômicas, culturais e regionais. A análise dos protocolos de pesquisa submetidos à Plataforma Brasil entre 2013 e 2023 apontou um crescimento significativo no número de estudos, o que pode indicar um aumento no interesse e no investimento em pesquisas sobre doenças raras no Brasil. Apesar do país ter uma Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), que foi instituída em 2014 pelo Ministério da Saúde, por meio da Portaria GM/MS nº 199, não há uma lei federal que trata sobre o tema. Existem desafios a serem superados, como a garantia de acesso equitativo a medicamentos órfãos, o fortalecimento da pesquisa clínica e a promoção da assistência multidisciplinar. Além disso, a predominância de estudos observacionais e unicêntricos sugere a necessidade de maior incentivo para a realização de estudos multicêntricos e de intervenção, que

podem fornecer dados mais robustos e generalizáveis, o que reforça a importância e necessidade de um suporte contínuo e de uma infraestrutura adequada para a realização de pesquisas de alta qualidade.

Palavras-chave: doenças raras; política de saúde; sistemas de saúde; cuidados de saúde; produção de medicamentos órfãos; acesso a medicamentos essenciais e tecnologias de saúde.

ABSTRACT

Introduction: Rare diseases represent a significant public health challenge worldwide, affecting millions of people. With a wide range of symptoms and causes, it is estimated that there are between 6,000 and 8,000 different types of rare diseases, 80% of which are genetic in origin and 75% of which occur in childhood. In Brazil, around 13 million people live with this health condition. The aim is to strengthen national public policies and improve access to treatment for patients with rare and ultra-rare diseases in Brazil. **Objectives:** To analyze the regulatory models and public policies related to rare diseases in Brazil, the United States and the European Union, in addition to investigating research protocols on the subject submitted to *Plataforma Brasil* between 2013 and 2023, presenting the profile of the studies and discussing the various forms of access to orphan drugs in Brazil. **Methods:** This descriptive study used a methodological approach that combined documentary research, analysis of official websites and a literature review, employing interpretative and statistical techniques in qualitative and quantitative approaches. The search covered official documents on public policies and ethical regulations, including legislation, guidelines, presentations and reports, with a focus on rare diseases. The sources consulted were the websites of the Ministry of Health, ANVISA, the European Medicines Agency (EMA) and the Food and Drug Administration (FDA). **Results:** The comparative analysis suggests that Brazil can adopt successful practices from the United States and the European Union, such as intersectoral partnerships, tax incentives and the involvement of patient associations. These findings indicate an increase in investment in research into rare diseases, which could boost the development of new therapies and the formulation of more effective public policies. The gradual harmonization of policies is especially advantageous for developing countries, improving the care of patients' needs. In Brazil, of the 1,500 research protocols analyzed, 9 were duplicates, resulting in 1,491 unique studies. Of these, 1,301 (87.26%) were approved, 38 (2.55%) were not approved and 152 (10.19%) were pending. The average sample size was 153 individuals, with a standard deviation of 817.03; the median was 22, with a minimum of 0 and a maximum of 20,000. Between 2013 and 2019, the number of studies increased, from 58 (4.46%) in 2013 to 160 (12.30%) in 2019. Although there was a decrease in 2020 and 2021, the number of studies grew again, reaching 176 in 2023. The statistical analysis revealed that 92.24% of the studies were single-center and 7.76% multicenter. In terms of study design, 87.78% were observational and 12.22% intervention/experimental. **Conclusions:** This study revealed the complexity and importance of public policies and regulatory models for rare diseases in Brazil, the United States and the European Union, and from a comparative analysis showed that Brazil can be significantly strengthened by adopting successful practices observed in the regions studied, such as intersectoral partnerships, tax incentives and the active involvement of social control. These elements are decisive for increasing investment in research into rare diseases, which in turn can drive the development of new therapies and the formulation of more effective public policies that meet the real needs of individuals, taking into account their socio-economic, cultural and regional characteristics. Analysis of the research protocols submitted to *Plataforma Brasil* between 2013 and 2023 showed a significant increase in the number of studies, which may indicate an increase in interest and investment in research into rare diseases in Brazil. Although the country has a National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases (PNAIPDR), which was instituted in 2014 by the Ministry of Health through Ministerial Order GM/MS No. 199, there is no federal law on the subject. There are challenges to be overcome, such as ensuring equitable access to orphan drugs, strengthening clinical research and promoting multidisciplinary care. In addition, the predominance of observational and single-center studies suggests the need for greater encouragement to carry out multicenter and intervention studies, which can provide more robust and generalizable data, which reinforces the importance and need for continuous support and an adequate infrastructure to carry out high-quality research.

Keywords: rare diseases; health policy; health systems; health care; orphan drug production; access to essential medicines and health technologies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Doenças raras em números.....	23
Figura 2 - Estabelecimentos habilitados em doenças raras no Brasil	33
Figura 3 - Componentes da linha de cuidado.....	34
Figura 4 - Tempo médio de análise: registro de doenças raras	38
Figura 5 - Mapa dos Comitês de Ética em Pesquisa.	40
Figura 6 - Medicamentos para doenças raras registradas no Brasil, agrupados por ano	51
Figura 7 - Fluxograma de pesquisa nos sites das agências	58
Figura 8 - Fluxograma do levantamento bibliográfico	60
ARTIGO 1	
Figure 1 - Number of studies related to rare diseases approved in the period 2013-2023.	70
ARTIGO 2	
Figure 1 - Search flow diagram on agency websites. Data collection and analysis.....	87
Figure 2 - Bibliographical survey.....	88
ARTIGO 3	
Figura 1 - Medicamentos para doenças raras registrados no Brasil, agrupados por ano	111
Figura 2 - Tempo médio de análise: registro de doenças raras	114
Figura 3 - Mapa dos Comitês de Ética em Pesquisa.	118

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de prevalência.....	24
Tabela 2 - Eixos estruturantes de Doenças Raras.....	27
Tabela 3 - Doenças raras que possuem PCDT	29
Tabela 4 - PCDT em elaboração	32
Tabela 5 - Alterações e modificações da Portaria n. 199, de 30 de janeiro de 2014.....	35
Tabela 6 - Petições de ensaios clínicos priorizadas para doenças raras.	38
ARTIGO 1	
Table 1 - Descriptive statistics of opinion of the studies, period 2013-2023.	69
Table 2 - Descriptive statistics for the sample size variable of studies from 2013 to 2023	69
Table 3 - Number of studies related to rare diseases in the period 2013-2023.....	70
Table 4 - Descriptive statistics of the variables of interest related to rare disease studies in Brazil in the period 2013-2023	71
Table 5 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest related to each other, to the Federative Units and Regions of Brazil in the period 2013-2023	74
Table 6 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest versus time – period 2013-2023	77
ARTIGO 2	
Table 1 - Regulatory framework on rare diseases in the USA	90
Table 2 - Regulatory framework on rare diseases in the EU.....	93
Table 3 - Guideline references on rare diseases in Brazil	96
ARTIGO 3	
Tabela 1 - Petições de ensaios clínicos priorizadas para doenças raras.	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BRICS	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CER	Centros Especializados em Reabilitação
CID	Código Internacional de Doenças
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
Conep	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DR	Doenças raras
EMA	European Medicines Agency
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food And Drug Administration
MS	Ministério da Saúde
NGS	Sequenciamento de Nova Geração
ODA	Orphan and Drugs Act
OMP	Orphan Medicinal Products
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNAIGC	Política Nacional de Atenção à Genética Clínica

PNAIPDR	Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde

APRESENTAÇÃO

Esta tese investiga o processo de construção e evolução das políticas públicas para doenças raras no Brasil, comparando-as com as experiências da União Europeia e dos Estados Unidos, com o intuito de reconhecer as similaridades e divergências nos documentos estudados e a partir de uma análise comparativa dos três cenários, compreender as barreiras e desafios para o desenvolvimento de novas pesquisas e o acesso a medicamentos e tratamentos inovadores no Brasil. A pesquisa busca responder as seguintes perguntas: As políticas públicas brasileiras para doenças raras, influenciadas por modelos internacionais, garantem o desenvolvimento de novos estudos em doenças raras e o acesso equânime a medicamentos e tratamentos inovadores? E quais são os principais desafios para a sua implementação?

Motivada pela minha experiência na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, onde atuo desde 2013 na função de assessor técnico realizando a apreciação ética de estudos submetidos no sistema CEP/Conep via Plataforma Brasil, observei a discrepância entre o elevado número de estudos sobre novas tecnologias em saúde, medicamentos e terapias para doenças raras no Brasil e o limitado acesso dos pacientes a essas tecnologias. Para responder a esses questionamentos, foi necessário descrever, conhecer e comparar as políticas públicas para doenças raras nas três regiões delimitadas pelo estudo, caracterizar e analisar o perfil dos protocolos de pesquisa em doenças raras no Brasil nos últimos dez anos, entendendo suas características e relacionando com os instrumentos regulatórios vigentes. Através da revisão da literatura, da análise de documentos normativos e da comparação com os modelos internacionais, este estudo buscou identificar as principais lacunas e desafios na implementação das políticas públicas brasileiras e propor recomendações para o desenvolvimento e fortalecimento da pesquisa com doenças raras no Brasil e melhorias do acesso a tratamentos para pessoas que vivem com essa condição (medicamentos órfãos).

A discussão sobre doenças raras no Brasil começou a se delinear bem mais tarde que nas regiões estudadas, o que confere um atraso significativo em relação aos Estados Unidos e União Europeia. A formulação de políticas públicas destinadas a atender a população afetada por essas condições raras no Brasil foi amplamente influenciada por documentos normativos internacionais, sendo necessária a compreensão do processo de elaboração desses documentos internacionais para entender a lógica subjacente ao desenvolvimento do arcabouço normativo brasileiro sobre doenças raras. As normativas Brasileiras apresentam fragilidades jurídicas quando comparado a legislações internacionais, a realidade brasileira é singular e não se assemelha às situações observadas nas regiões analisadas neste estudo. Apesar do país ter uma Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com

Doenças Raras (PNAIPDR), que foi instituída em 2014 pelo Ministério da Saúde, por meio da Portaria GM/MS nº 199, não há uma lei federal que trata sobre o tema.

Existem desafios a serem superados, como a garantia de acesso equitativo a medicamentos órfãos, o fortalecimento da pesquisa clínica e a promoção da assistência multidisciplinar. Fatores como aspectos socioeconômicos, dimensões geográficas e o contexto político brasileiro inviabilizam a implementação de políticas públicas para doenças raras com o mesmo rigor e acesso às novas tecnologias em saúde disponíveis em países mais desenvolvidos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1. O QUE SÃO DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS.	20
1.2. MARCO REGULATÓRIO: POLÍTICAS PÚBLICAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS PARA DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS	24
1.3. CENÁRIO BRASILEIRO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS	25
1.3.1. Regulamentação sanitária	36
1.3.2. Estruturação da ética em pesquisa no Brasil.....	39
1.4. CENÁRIO INTERNACIONAL DAS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA DOENÇAS RARAS	42
1.4.1. Incentivos europeus para o desenvolvimento de medicamentos órfãos	47
1.5. ACESSO A MEDICAMENTOS ÓRFÃOS	50
1.5.1. Judicialização.....	52
1.5.2. Fornecimento pós-estudo de medicamentos para doenças raras no Brasil	55
2. OBJETIVOS.....	57
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
3. MÉTODOS	58
3.1. DOCUMENTOS OFICIAIS.....	58
3.2. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO.....	60
3.3. PROTOCOLOS DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS NO BRASIL.....	61
3.3.1. Coleta de Dados	62
3.3.2. Análise Estatística	62
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
4.1. ARTIGO 1	64
4.2. ARTIGO 2	84
4.3. ARTIGO 3.....	105
5. CONCLUSÕES FINAIS.....	132
REFERÊNCIAS	135
APÊNDICE A – CÓPIA DA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1	144
ANEXO A – RESULTADOS	163

1. INTRODUÇÃO

A presente tese tem como objetivo aprofundar a discussão sobre as doenças raras, analisando seus diversos aspectos sob uma perspectiva comparativa. O trabalho está estruturado em tópicos que englobam: a definição de doenças raras e ultrarraras no Brasil e outras regiões do mundo, a descrição e a análise comparativa das políticas públicas e regulamentações entre Brasil, Estados Unidos e União Europeia, a caracterização do perfil dos protocolos de pesquisa em doenças raras desenvolvidos no Brasil, submetidos via Plataforma Brasil no período de 2013 a 2023 e as diversas formas de acesso aos medicamentos órfãos no Brasil.

O trabalho delimita três regiões e contextos distintos: Brasil, Estados Unidos e União Europeia. A seleção desses países se justifica por sua relevância histórica e atual no desenvolvimento de políticas, regulamentos e tecnologias direcionadas às pessoas com doenças raras. A comparação entre esses contextos permitirá identificar convergências e divergências, bem como destacar as melhores práticas e desafios a serem superados.

A escolha dos tópicos visa responder aos objetivos geral e específicos da pesquisa, que incluem a produção de três artigos científicos para publicação em periódicos, onde cada tópico será explorado de forma detalhada, com análises quantitativas e qualitativas, comparadas entre diferentes contextos, visando um aprofundamento teórico e prático da temática “Doenças Raras”.

1.1. O QUE SÃO DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS

O reconhecimento do que se designa por doenças raras como um problema de saúde global ganha cada vez mais espaço de discussão, tanto no Brasil como no mundo. As doenças raras são condições que afetam uma pequena parcela da população, mas, coletivamente, impactam milhões de pessoas em todo o mundo (1).

No Brasil e no mundo, a definição de doenças raras é baseada na prevalência dessas condições na população e são definidas de formas diferentes, de acordo com a jurisdição específica responsável pela sua definição, porém, primariamente, essa definição se baseia em critérios epidemiológicos (2).

Segundo dados produzidos pelo Ministério da Saúde, no Brasil, uma doença é considerada rara se afeta até 65 pessoas por 100.000 habitantes, conforme estabelecido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), podendo

variar internacionalmente essa definição. Na Europa, uma doença rara é aquela que afeta até 50 pessoas por 100.000 habitantes e nos Estados Unidos, a definição está ligada à legislação de medicamentos órfãos, que considera a prevalência como um seletivo para designação, na maioria dos casos sendo caracterizada como rara quando afeta menos de 200.000 mil pessoas (3, 4).

A prevalência de uma determinada doença indica o quanto ela é rara, fato de que cada grupo de pessoas que vive com determinada doença varia muito em tamanho, sendo considerado reduzido do ponto de vista epidemiológico. Contudo, quando agrupadas pela característica “rara”, essas doenças se tornam mais visíveis epidemiologicamente (3).

Etiologicamente, as doenças raras podem ser oriundas, em sua grande maioria, de fatores genéticos, além de também decorrerem de causas ambientais, infecciosas e imunológicas (5, 6). Dessa forma, são classificadas de acordo com a sua natureza, sendo elas de origem genética e não genética. Aquelas de origem genética foram subdivididas em anomalias congênitas, deficiência intelectual e erros inatos do metabolismo. Já as de origem não genética, podem ser infecciosas, inflamatórias, autoimunes ou de outras causas (5).

Em países desenvolvidos, cerca de 30% de pacientes portadores de doenças raras progridem para óbito dentro da faixa etária infantil e estima-se que cerca de 25,7% dessas doenças são fatais antes dos 5 anos de idade e apenas em torno 37,5% dos indivíduos portadores de uma doença rara consigam viver uma vida normal (3).

As doenças raras possuem distribuição geográfica heterogênea: uma doença pode ser rara em uma região do mundo ou país, mas comum em outra. Existem também doenças que são mais comuns, mas que possuem variantes raras (7). Assim, uma doença que afeta 1 em 1.800 pessoas pode ser considerada rara nos Estados Unidos, mas não na União Europeia (3).

Embora individualmente raras, existem entre seis e oito mil tipos de doenças raras. A estimativa é que de 420 a 560 milhões de pessoas no mundo sejam acometidos por um desses distúrbios. Ao considerar essas estimativas e extrapolar para as estatísticas populacionais brasileiras, estima-se que 13 milhões de brasileiros tenham alguma doença rara, em um percentual crescente (8).

As doenças genéticas raras podem envolver desde um a vários genes, ou até mesmo anomalias cromossômicas (9). Mediante pouco conhecimento da base genética de algumas doenças raras e frente aos desafios enfrentados desde sua classificação, diagnósticos e abordagem terapêutica, os pacientes são, na maioria dos casos, diagnosticados tardiamente, verificando que as variantes específicas de cada doença possuem resultados distintos entre os indivíduos (6).

Com o advento do sequenciamento de nova geração (NGS), caracterizado como um sequenciamento de DNA e RNA automatizado, paralelo e de alto rendimento, essas tecnologias permitiram sequenciar o DNA de forma muito mais rápida e barata em comparação com o sequenciamento de Sanger, usado anteriormente, revolucionando o estudo da genômica e da biologia molecular, muitas condições raras puderam ser elucidadas identificando o(s) gene(s) causador(es) da(s) anomalia(s). Como consequência, atualmente, para o estabelecimento do diagnóstico correto de uma doença genética rara, nem sempre é necessária a obtenção de um perfil genético-molecular, visto que algumas doenças possuem critérios clínicos bem definidos, sendo, dessa forma, dados complementares. A necessidade da caracterização clínica associada à genética molecular impulsionou os estudos atuais nessa linha. Como resultado desses estudos, na sua maioria, relacionam a aspectos de investigação genética, alinhados à identificação de causa inicial e/ou diagnóstico primário. Isso facilita achados característicos bem sucedidos, oportunidades para diagnósticos mais rápidos e eficazes, desenvolvimento de terapêuticas e aconselhamento genético aos pacientes e familiares (5).

Apesar de cada vez mais o sequenciamento estar sendo usado como método de diagnóstico, ainda não é uma realidade para os pacientes da rede pública de saúde (10). A possibilidade de um diagnóstico preciso e precoce possibilita também um acompanhamento das possíveis manifestações clínicas, mesmo antes de suas manifestações no paciente.

Esse fato é relevante já que algumas das doenças genéticas raras podem oferecer riscos elevados para os pacientes, muitas vezes até letais. Com o diagnóstico precoce, permite-se o manejo e seguimento adequado para cada condição. Sabe-se ainda que essas condições possuem genótipos e fenótipos diferentes, complicando seu diagnóstico e tratamento (10).

Além do conceito e características desse tipo de doenças, é essencial discorrer a respeito da categoria de *burden of disease* ou *global burden of disease* associada a essas enfermidades, uma vez que ela representa o impacto dos problemas de saúde em termos de indicadores de mortalidade, morbidade e de custo social e financeiro. A categoria é normalmente mensurada através do *disability-adjusted life year*, uma medida global da *burden of disease* desenvolvida nos anos 1990 que apresenta o número de anos perdidos por causa de uma doença (3). No caso das doenças raras, tanto a *burden of disease*, quanto a sua medida, o *disability-adjusted life year*, são especialmente representativos e revelam claramente o altíssimo custo econômico, social, emocional, individual e familiar que essas enfermidades envolvem. Por essa razão, é essencial levar em consideração essas categorias e medidas desenvolvidas e usadas pela Organização Mundial da Saúde (3).

Em relação às doenças ultrarraras, estas não possuem uma definição bem estabelecida,

uma vez que a forma de se estabelecer sua prevalência é um pouco mais complexa que a de doenças raras (11). Em sua maioria, as doenças ultrarraras possuem etiologia baseada na ocorrência de mutações “de novo” em regiões codificadoras de proteínas consideradas de grande importância, detectadas mediante sequenciamento de gene único ou de todo o genoma (12).

Embora a definição de ultrarraras ainda não seja legal e oficializada por mais órgãos, o *National Institute for Health and Care Excellence* incorporou informalmente a definição de ultrarraras, para doenças com prevalência < 1 por 50.000 pessoas (11).

No Brasil, o conceito de doença ultrarrara está presente na Resolução CNS nº 563 de 10 de novembro de 2017, define em Art. 2º: considera-se ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes)(13).

A figura 1 e a tabela 1 indicam dados a respeito dos números relacionados a doenças raras no Brasil e no mundo.



Figura 1 - Doenças raras em números.
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 1 - Critérios de prevalência.

País	Legislação – drogas órfãs	Critérios de prevalência
OMS	-	0,65 – 1 pessoa para cada 1000 habitantes
Brasil	Portaria 199/2014 Resolução – RDC nº 205/2017	65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2000 mil indivíduos
União Europeia (27 estados-membros)	Regulamentação de Medicamentos órfãos (Orphan Drug Regulation) nº 141/2000	Não mais que 5% em cada 10 mil indivíduos
Estados Unidos	Lei de medicamentos órfãos (Orphan Drug Act) – janeiro de 1983	< 200 mil pessoas

Fonte: elaborado pelo autor.

1.2. MARCO REGULATÓRIO: POLÍTICAS PÚBLICAS NACIONAIS E INTERNACIONAIS PARA DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS

A caracterização das doenças raras como patologias que apresentam baixa prevalência e altíssimo custo no tratamento, sua definição deve-se mais à existência de políticas públicas e de legislações que estabelecem critérios para o desenvolvimento de tecnologias e produtos farmacêuticos do que pela existência de aspectos médicos próprios. Tais critérios têm como fundamento diversos fatores considerados na elaboração de legislações de incentivo público à pesquisa e produção de medicamentos para doenças raras, sendo combinados, geralmente, critérios de prevalência da doença e os altos custos no desenvolvimento de medicamentos (2).

A atenção governamental às doenças raras começou a se consolidar globalmente entre as décadas de 1950 e 1980, resultado da incessante mobilização de associações de pacientes e seus familiares. Essas organizações demandaram iniciativas, legislações e incentivos regulatórios e econômicos voltados para o desenvolvimento de pesquisas, novas tecnologias e medicamentos órfãos, além da criação de centros especializados para o tratamento dessas patologias (14).

Entretanto, foi somente nos anos 1990 e na primeira década do século XXI que a maioria dos países desenvolvidos se comprometeu a estabelecer políticas nacionais específicas voltadas para a atenção a indivíduos com doenças raras. Os Estados Unidos destacam-se como um dos pioneiros nessa abordagem, tendo implementado em 1983 uma política nacional focada em medicamentos órfãos. Essa política priorizou a pesquisa e o desenvolvimento, oferecendo incentivos à indústria farmacêutica e facilitando o acesso aos medicamentos por meio de convênios privados, que frequentemente garantiam apenas reembolsos ou copagamentos. Em

contraste, a União Europeia adota uma política unificada de incentivo à pesquisa e produção, permitindo que cada país determine a forma de distribuição dos medicamentos à sua população, resultando geralmente em copagamentos que oneram os pacientes (14).

Com a aprovação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (2), o Brasil alinha-se aos Estados Unidos e aos 27 países da União Europeia, que possuem políticas bem definidas e eficazes para lidar com doenças raras. No contexto dos países emergentes do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), a situação brasileira é análoga à da Rússia, onde o Estado fornece medicamentos gratuitos; no entanto, muitos tratamentos são obtidos por meio da judicialização.

Esta seção tem como objetivo apresentar as políticas públicas existentes tanto no cenário nacional quanto internacional relacionadas às doenças raras e ultrarraras, destacando semelhanças e particularidades das ações implementadas pelo Brasil, Estados Unidos e União Europeia. A escolha deste tema é justificada pela sua relevância social e estatal; o tema foi contextualizado de maneira clara e acessível para que qualquer indivíduo possa compreender o processo de formulação das políticas públicas específicas para doenças raras.

Para uma apresentação mais eficaz das políticas públicas adotadas no contexto nacional e internacional, este estudo investigou o marco regulatório de cada país em questão, delineando as principais políticas nacionais e suas atualizações.

1.3. CENÁRIO BRASILEIRO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA DOENÇAS RARAS E ULTRARRARAS

No Brasil, o processo de desenvolvimento de políticas públicas dirigidas às pessoas com doenças raras é discutido há bastante tempo, algumas ações já foram realizadas para que este processo ganhasse força e para que tivéssemos uma política específica para o fornecimento de medicamentos e de outras prestações de saúde direcionadas ao cuidado de pessoas com doenças raras. Considerando que em alguns Estados democráticos, o direito à saúde é constitucional, ou seja, o direito à saúde é considerado uma responsabilidade do governo e é um dos princípios fundamentais dos Estados modernos, para exemplificar, podemos citar como exemplo o Brasil (15).

Fazendo uma cronologia das políticas públicas brasileiras, que mesmo não sendo específicas e direcionadas apenas para doenças raras já contemplavam de forma indireta alguns direitos a estes indivíduos no Brasil. A necessidade da inclusão de programas que beneficiassem

esses pacientes começou a ser muito discutida por volta do ano de 2000.

A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), instituída por meio da Portaria nº 204 de 2007 (16), foi um marco na história da saúde no Brasil, transformando a realidade dos cidadãos brasileiros. Entre os seus principais resultados, destacam-se: o aumento de 1.346% do orçamento da assistência farmacêutica, atingindo R\$ 21,9 bilhões em 2024; o benefício de mais de 70 milhões de brasileiros com programas como o Farmácia Popular; o investimento em fitoterápicos e plantas medicinais e o aumento do número de condições tratadas para doenças raras (17). Na época de sua criação, a PNAF tratava da distribuição de medicamentos destinados ao tratamento das enfermidades raras nesse período, que ao regulamentar o financiamento do SUS, tratou da assistência farmacêutica (17). Mesmo se utilizando das determinações do Ministério da Saúde até aquele momento, que embora permitissem a incorporação de tratamentos de saúde destinados a doenças raras, não existiam, na portaria, objetivos específicos quanto aos cuidados com doenças raras.

Em 2004 foi criado pelo Ministério da Saúde, um grupo de trabalho para sistematizar uma proposta de política pública para doenças raras, porém, somente em 2009 que a proposta foi apresentada através da Política Nacional de Atenção à Genética Clínica no SUS - PNAIGC, política que não levou em conta a diversidade e as especificidades do universo das doenças raras, deixando de ocupar uma posição mais relevante na agenda pública de saúde nacional. Apesar disso, de qualquer forma, há de se considerar que esta política tentou promover a articulação dos níveis de gestão do sistema público de saúde, destinando maior atenção às doenças genéticas (15).

A partir desse período, iniciaram-se as discussões em torno da incorporação de tecnologias e de instrumentos de proteção da saúde até a promulgação da Lei nº 12.401/2011 (18) que alterou a Lei nº 8.080/1990 (19) e instituiu a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), órgão responsável por auxiliar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de uma tecnologia em saúde. Ela também é responsável pela elaboração ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

Depois de extensa discussão, em 30 de janeiro de 2014, o Ministério da Saúde publicou a Portaria n.º 199, que instituiu a Política de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS)(2). Reconhecida como de extrema importância, essa portaria trouxe a proposta de ampliação dos cuidados específicos destinados para os pacientes de doenças raras no Brasil. Além da importância já mencionada, esta portaria foi entendida como um documento de reconhecimento à luta realizada pelos diversos segmentos da sociedade em busca dos direitos das pessoas com doenças raras e principalmente no despertar do interesse pelo estudo, diagnóstico e tratamento de enfermidades que acometem cerca de 13 milhões de pessoas no país (20).

Devido à grande variedade de doenças, seria impossível realizar uma política de ação abordando cada patologia rara de forma individual. Assim, a PNAIPDR foi organizada na forma de eixos estruturantes, que permitem classificar essas doenças de acordo com suas características comuns, com a finalidade de maximizar os benefícios aos portadores. As doenças raras foram classificadas em sua natureza como de origem genética e de origem não genética. Conforme pode ser visto na Tabela 22, foram elencados os dois eixos estruturantes de doenças raras:

Tabela 2 - Eixos estruturantes de Doenças Raras.

<i>Eixo</i>	<i>Doenças</i>	
<i>Eixo 1</i>	Doenças raras de origem genética	- Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia - Deficiência Intelectual - Erros Inatos do Metabolismo
<i>Eixo 2</i>	Doenças raras de origem não genética	- Infeciosas - Inflamatórias - Autoimunes - Outras doenças raras de origem não genética

Fonte: elaborado pelo autor

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) trouxe pontos importantes com a efetivação de dois objetivos principais: universalidade e integralidade, onde se firma um compromisso do Estado com a melhoria nas condições de vida dessa população “sem discriminação de qualquer tipo e de maneira a se utilizar dos melhores conhecimentos científicos comprovados por evidências para atingir os relevantes objetivos elencados na norma” (2). A norma ainda instituiu incentivos financeiros de custeio para os serviços especializados destinados ao tratamento de pessoas com doenças raras.

Os princípios da universalidade e da integralidade destacados na PNAIPDR nos leva a questionar o quanto será investido pelo Estado para contemplar o proposto na norma. O Estado brasileiro deixa claro, neste contexto, que a atenção especial à saúde dessas pessoas é obrigatória, sem discriminação de qualquer tipo e de maneira a se utilizar dos melhores conhecimentos científicos comprovados por evidências para atingir os relevantes objetivos elencados.

Vale ressaltar que a norma prevê o cumprimento dos princípios da universalidade e integralidade no SUS, o que impacta diretamente no fornecimento de assistência integral às pessoas com doenças raras, incluindo o acesso ao tratamento medicamentoso. É sabido também que, por serem doenças raras, dificilmente tais doenças terão o seu eventual medicamento ou tratamento definido pela CONITEC. Nesses casos, existem medicações de tratamento que ainda são encontradas apenas no mercado privado, e que ainda não foram incorporadas ao SUS por meio da CONITEC. O não oferecimento de um medicamento existente no mercado, com evidências científicas de eficácia, mas que ainda não foi incorporado ao SUS, caracterizaria violação aos princípios da integralidade e da universalidade preconizados na normativa. É de conhecimento público que o tratamento para doenças raras geralmente é realizado com medicamentos de altíssimo custo e que na maioria dos casos, de difícil acesso ao usuário do SUS, sendo considerado nestas situações de dificuldade de acesso, o caminho da judicialização e ou da participação em estudos clínicos para obter acesso às medicações órfãs.

No Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS), a descrição das doenças e os critérios que definem quem pode ou não ser beneficiado com as tecnologias de saúde disponíveis estão publicados em Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas (PCDT), que são documentos que uniformizam o atendimento, assistência, monitoramento e tratamento para as doenças raras. O Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições, a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração dos PCDT.

Os tratamentos disponíveis no SUS para as doenças raras estão inseridos dentro de cada PCDT, e variam de acordo com a doença. O fluxo da solicitação até a dispensação do medicamento dos PCDT aos pacientes está definido nas regras do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). O CEAF oferece medicamentos que geralmente possuem custos mais elevados de aquisição, seja pelo seu valor unitário ou valor ao tratamento (a longo prazo). Trata-se de medicamentos destinados às doenças específicas, crônicas e/ou raras, e de maior grau de complexidade, cujas linhas de cuidado, critérios de acesso e uso estão definidas em PCDT.

Entre os principais objetivos da política para doenças raras está a incorporação e uso de tecnologias voltadas para a promoção, prevenção e cuidado integral na Rede de Atenção à Saúde (RAS), incluindo no âmbito do SUS, a disponibilização de tratamento medicamentoso e fórmulas nutricionais quando indicados.

Partindo deste princípio e para garantir a efetivação dos objetivos da política, dentre eles, estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção, oferecendo acesso em tempo oportuno, aos meios diagnósticos, de aconselhamento genético e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades, a primeira ação que se impõe é priorizar os grupos de doenças que são alcançados nessa fase e elaborar os PCDT correspondentes.

De acordo com a Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, a constituição e a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do MS, assessorado pela CONITEC (18). Foi constituído um Painel de Especialistas para a Priorização de Protocolos Clínicos para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (20, 21). O SUS já disponibiliza PCDT para as seguintes doenças raras (Tabela 33 e 4):

Tabela 3 - Doenças raras que possuem PCDT (continua)

Doenças Raras com PCDT aprovados

Acromegalia
Anemia Hemolítica Autoimune
Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)
Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I e II
Colangite Biliar Primária
Deficiência de Biotinidase
Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo
Dermatopolimiosite e Polimiosite
Diabete insípido
Distonias e Espasmo Hemifacial
Doença de Addison
Doença de Crohn
Doença de Gaucher

Tabela 3 - Doenças raras que possuem PCDT

(continua)

Doenças Raras com PCDT aprovados

Doença de Paget
Doença de Pompe
Doença de Wilson
Doença Falciforme (Anemia Falciforme) ¹
Esclerose Lateral Amiotrófica
Esclerose Múltipla
Esclerose Sistêmica (esclerodermia)
Espondilite Ancilosante
Fenilcetonúria
Fibrose Cística
Hemoglobinúria Paroxística Noturna
Hepatite Autoimune
Hidradenite Supurativa
Hiperplasia Adrenal Congênita
Hipertensão Arterial Pulmonar
Hipoparatiroidismo
Hipotireoidismo Congênito
Homocistinúria Clássica
Ictioses Hereditárias
Imunodeficiência Primária Com Defeitos de Anticorpos
Insuficiência Pancreática Exócrina
Linfangioleiomiomatose
Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2
Lúpus Eritematoso Sistêmico
Miastenia Gravis
Mucopolissacaridose do tipo I

¹ A doença falciforme é considerada rara em algumas regiões do país.

Tabela 3 - Doenças raras que possuem PCDT

(continua)

Doenças Raras com PCDT aprovados

Mucopolissacaridose do tipo II
Mucopolissacaridose do tipo VII
Mucopolissacaridose tipo IV A
Mucopolissacaridose tipo VI
Osteogênese Imperfeita
Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Fonte: Ministério da Saúde. PCDTs Aprovados(20)².

² Atualizado em 5 de abril de 2024. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/pcdt/aprovados?b_start:int=0.

Tabela 4 - PCDT em elaboração

Doença Rara	Status
Acromegalia	Em atualização
Anemia Hemolítica Autoimune	Conitec
Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)	Aprovado
Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos I e II	Aprovado
Deficiência de Biotinidase	Conitec
Deficiência do Hormônio do Crescimento – Hipopituitarismo	Em atualização
Diabetes Insípido	Aprovado
Distonias e Espasmo Hemifacial	Aprovado
Doença de Crohn	Em atualização
Doença de Fabry	Aprovado
Doença de Gaucher	Conitec
Espondilite Ancilosante	Em atualização
Hemangioma Infantil	Em atualização
Hemoglobinúria Paroxística Noturna	Conitec
Hidradenite Supurativa	Em atualização
Hipoparatiroidismo	Em atualização
Imunodeficiência Primária com predominância de defeitos de anticorpos	Em atualização
Imunodeficiências com defeitos congênitos de fagócitos - defeitos da imunidade inata	Em elaboração
Imunodeficiências combinadas graves, imunodeficiências combinadas e imunodeficiências combinadas com características sindrômicas	Em elaboração
Insuficiência Pancreática Exócrina	Em atualização
Miopatias inflamatórias - Dermatomiosite e Polimiosite	Conitec
Mucopolissacaridose do tipo I	Conitec
Mucopolissacaridose do tipo II	Aprovado
Polineuropatia Amiloidótica Familiar	Conitec
Porfirias	Conitec
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	Em atualização
Síndrome de Turner	Conitec
Síndrome Nefrótica Primária em crianças e adolescentes	Em atualização
Vasculites Associadas aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA)	Aprovado

Fonte: CONITEC. PCDT em elaboração(21)³.

Frente a diversas doenças genéticas raras no mundo, estima-se que cerca de 10% delas

³ Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>.

apresentam um tratamento próprio, caracterizado por, constantemente, ser de um custo inacessível para a maior parte da população. Além do mais, algumas doenças raras ainda não tem um tratamento considerado eficaz (22).

Desde 2018, o Brasil tem avançado para proporcionar melhores meios de tratamento para esses pacientes. Em 2019, foi publicada a Lei 13.930/19, que assegura a reserva de pelo menos 30% dos recursos do Programa de Fomento à Pesquisa da Saúde para o estudo de medicamentos, vacinas e terapias para tratar e entender melhor as doenças raras existentes (23).

Para efetivação do atendimento às pessoas com doenças raras, o Ministério da Saúde habilitou centros de referência em doenças raras, unidades especializadas no atendimento e acompanhamento destas pessoas. São 36 estabelecimentos habilitados em Doenças Raras no Brasil, contemplando todas as regiões do país (Figura 2) (24).

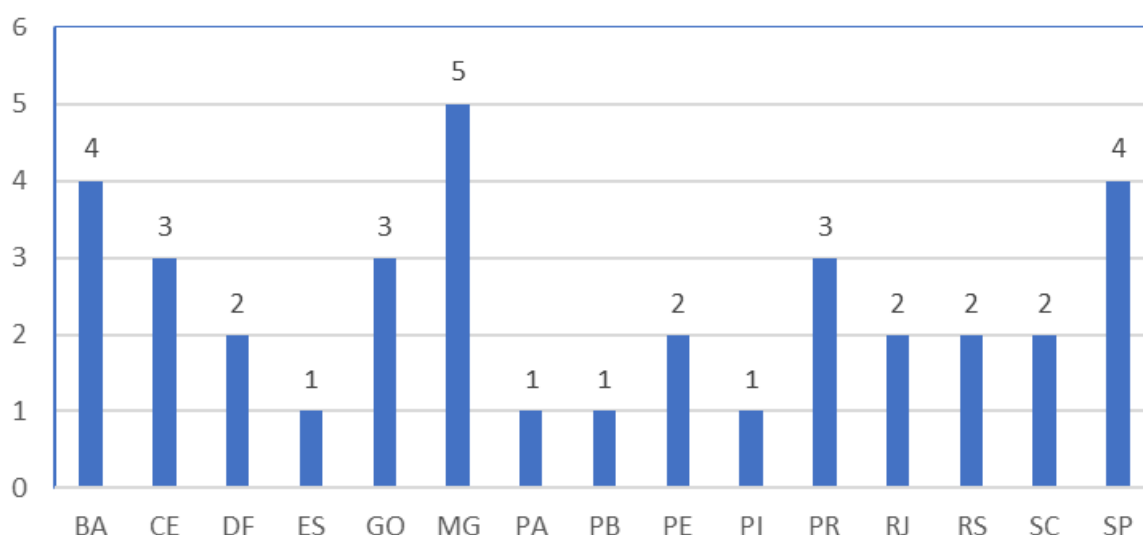


Figura 2 - Estabelecimentos habilitados em doenças raras no Brasil

Fonte: Elaborado pelo autor, com informações disponíveis no *site* do Ministério da Saúde(24)⁴.

A assistência prestada às pessoas que sofrem de doenças raras é organizada pela Atenção Básica e Especializada, em concordância com a Rede de Atenção à Saúde e de acordo com as orientações para oferecer cuidados completos às pessoas com doenças raras no âmbito do SUS (Figura 3).

⁴ Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude/estabelecimentos-habilitados>.

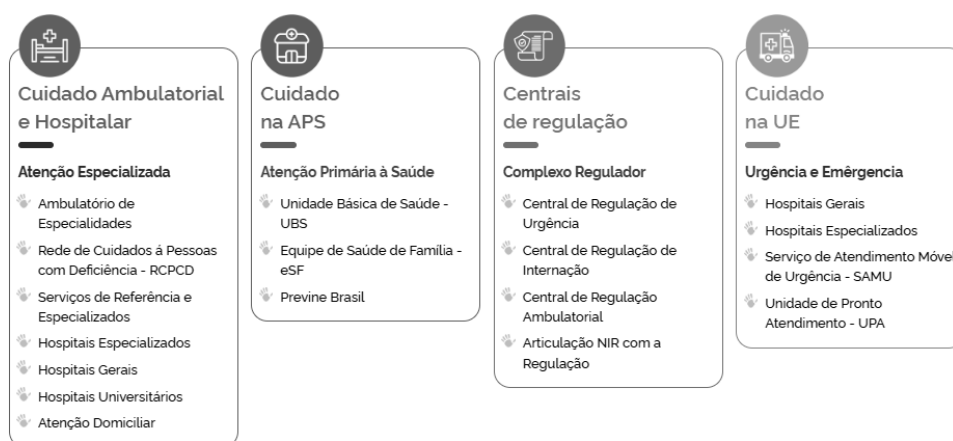


Figura 3 - Componentes da linha de cuidado.
Fonte: Ministério da Saúde⁵ (25).

A linha de cuidado da atenção às pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde, e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (25).

A Atenção Primária à Saúde é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na rede.

A Atenção Especializada é responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção primária à saúde.

Os Centros Especializados em Reabilitação (CER), atualmente responsáveis pela reabilitação das pessoas com deficiência, são componentes estruturantes da Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras. De acordo com a integralidade do cuidado, esses Centros também serão responsáveis pela reabilitação dos pacientes encaminhados pelos Serviços de Atenção Especializada e Serviços de Referência em Doenças Raras, realizam tratamento, concessão, adaptação e manutenção de tecnologia assistiva, constituindo-se como referência para a rede de atenção à saúde no território.

A Atenção Domiciliar deverá garantir, por meio do cuidado pelas equipes de Atenção Domiciliar, o atendimento multiprofissional, estabelecendo proposta de intervenção alinhada às necessidades do paciente e promovendo o acesso ao atendimento, ao diagnóstico e ao tratamento por especialistas em doenças raras, quando necessário. Deverá garantir também o

⁵ Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/linha-de-cuidados>.

acesso à referência para os procedimentos diagnósticos, cirúrgicos e terapêuticos das diversas especialidades. Configura-se, desta maneira, como mecanismo de articulação entre os pontos de atenção à saúde, potencializando a assistência ao paciente com doenças raras por meio do cuidado compartilhado, de forma horizontal, promovendo a corresponsabilização dos casos pelas equipes de saúde, envolvendo em certo território as equipes de atenção básica, equipes hospitalares, Unidades de Pronto Atendimento e equipes ambulatoriais especializadas.

Aconselhamento genético: Oitenta por cento das doenças raras são de origem genética, portanto, o aconselhamento genético é fundamental na atenção às famílias e indivíduos portadores dessas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas devidamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo ou a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e o manejo disponível.

O aconselhamento genético ainda tem o papel de avaliar como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência nos familiares, bem como compreender as opções para lidar com o risco de recorrência. Fornece também subsídio para escolha do curso de ação que pareça apropriado à família, em função dos seus riscos e objetivos; a agir de acordo com sua decisão e a adaptar-se à doença da melhor maneira possível, considerando-se tanto um membro da família afetado quanto o risco de recorrência daquela doença.

O aconselhamento genético deve ser realizado por uma equipe multiprofissional capacitada, que contenha um médico geneticista e/ou profissionais de saúde capacitados (tabela 5).

Tabela 5 - Alterações e modificações da Portaria n. 199, de 30 de janeiro de 2014.

(continua)

Normativa	Alterações e Modificações
Portaria nº 981, de 21 de maio de 2014	Altera a Portaria nº 199, acrescentando novos dispositivos. Introduz a necessidade de oferta de atenção diagnóstica e terapêutica para grupos específicos de doenças raras, tanto do Eixo I (genéticas) quanto do Eixo II (não genéticas). Inclui o aconselhamento genético e amplia a definição para incluir "outras doenças raras de origem não genética".
Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017	Consolida normas anteriores sobre a PNAIPDR, mantendo as diretrizes estabelecidas nas portarias anteriores e reforçando a importância da articulação entre os serviços de saúde no SUS. Não apresenta alterações significativas em relação à estrutura original da PNAIPDR, mas enfatiza a continuidade das ações definidas anteriormente

Tabela 5 - Alterações e modificações da Portaria n. 199, de 30 de janeiro de 2014.

(conclusão)

Normativa	Alterações e Modificações
Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017	Também consolida normas anteriores, reforçando a estrutura da PNAIPDR. Mantém os princípios estabelecidos nas portarias anteriores, assegurando que as diretrizes para o atendimento às pessoas com doenças raras sejam seguidas em todo o Sistema Único de Saúde (SUS) sem introduzir novas mudanças.
Portaria nº 1.029, de 19 de outubro de 2021	Altera atributo de procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.
Portaria nº 3.132, de 19 de fevereiro de 2024	Altera o Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017, para instituir a Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras - CTA de Doenças Raras, no âmbito do Ministério da Saúde.

Fonte: Elaborada pelo autor, com informações disponíveis no *site* do Ministério da Saúde⁶ (26).

1.3.1. Regulamentação sanitária

No Brasil, os medicamentos só podem ser comercializados após obterem o registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atesta sua segurança, qualidade e eficácia, e após obtido o registro de preço na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

A Portaria n.º 199/14 (2) não trouxe definição nem fixa regras específicas para drogas órfãs. No entanto, em a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 204/2017, que trata de enquadramento de petições na categoria prioritária, prevê a priorização de análise de solicitações de alteração pós-registro (como nova indicação terapêutica ou ampliação de uso) de medicamentos destinados a doenças raras nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança ou eficácia (28).

Em 28 de dezembro de 2017, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 205/2017, que estabeleceu mecanismos em prol de medicamentos para doenças raras nos seguintes procedimentos especiais para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para doença rara e que seja utilizado em condição séria debilitante e se proponha a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilite a remissão da doença (29).

Resolução RDC nº 205/2017 que estabeleceu mecanismos para encurtar os prazos de

⁶ Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/legislacao>.

análise (29). Antes dela, não existia nenhuma regulamentação específica para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas, fabricação e registro de novos medicamentos para doenças raras. Alguns requisitos foram flexibilizados sem, no entanto, comprometer a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos.

A apresentação de dados adicionais posteriormente à concessão do registro passou a ser permitida por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante. Para medicamentos importados, a necessidade de testes de controle de qualidade no Brasil foi descartada, desde que o teste existente tenha sido realizado pelo fabricante e que seja comprovada a manutenção de condições apropriadas durante o transporte do medicamento (30).

Em 2019 a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 293, de 15/07/2019, alterou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 205/2017, em seu artigo art. 19. Com o seguinte texto "As empresas que submeterem solicitação de registro de novos medicamentos conforme os critérios desta resolução, terão um prazo de até 30 (trinta) dias para submeter o dossiê de definição de preço máximo, contados a partir do primeiro dia útil após a publicação do registro do medicamento." (31).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 948, de dezembro de 2024, que entrará em vigo a partir de janeiro de 2025, estabelece os requisitos gerais para a regularização sanitária de medicamentos de uso humano pelas vias de registro sanitário, em que há prévia avaliação do dossiê técnico e notificação sanitária, em que a prévia avaliação do dossiê técnico é dispensada (32). Em seu art. 5º, a regularização sanitária dos medicamentos prevista nesta Resolução deve atender também as condições específicas previstas nos instrumentos normativos próprios, quando tratar-se de medicamentos para doenças raras, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, e suas atualizações (29).

A partir de 2017, quando da publicação da RDC nº 205, que estabeleceu critérios de priorização para análise de petições relacionadas às doenças raras, houve um aumento gradual e expressivo de ensaios clínicos, saindo de 20 em 2018 para 101 em 2022. Só em 2022 os ensaios clínicos para doenças raras corresponderam a aproximadamente um terço (103 ensaios clínicos) de todos os ensaios clínicos avaliados nesse ano (302 ensaios clínicos) (33).

Quanto ao tempo médio de análise, são apresentados a seguir dados para análise ordinária de pedidos de registro de produtos biológicos, para análise de petições de registro priorizadas (nos termos da RDC n.º 204/2017) e para avaliações de pedidos de registro para o tratamento de doenças raras (nos termos da RDC n.º 205/2017) (Figura 4) (34).

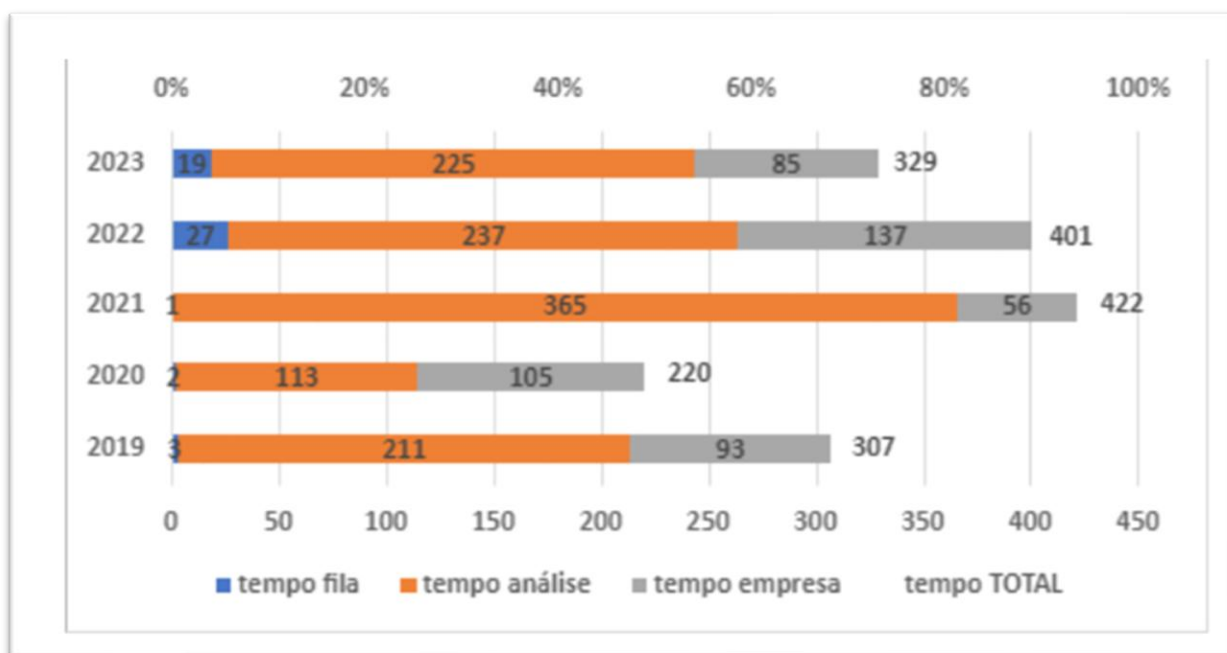


Figura 4 - Tempo médio de análise: registro de doenças raras

Fonte: Anvisa. Relatório de Gestão 2023, p.153 (34)⁷.

Ainda que tenha havido melhora nos tempos das análises priorizadas e de registro de medicamentos destinados a doenças raras, a Agência não tem conseguido atender aos prazos da Lei n.º 13.411/2016 (35), devido à redução contínua de sua força de trabalho. A área responsável pela regularização de produtos biológicos teve uma redução de quase 20% no número de servidores, desde a publicação da lei, apesar do aumento progressivo da entrada de petições e, consequentemente, do passivo de análise.

Ao longo dos últimos anos, houve um aumento gradativo das petições de ensaios clínicos para doenças raras, a partir da implementação dos critérios de priorização de análise (RDC n.º 205/2017): saindo de cerca de 8% de ensaios clínicos autorizados em 2019 para cerca de 29% autorizados em 2023 (Tabela 6) (34).

Tabela 6 - Petições de ensaios clínicos priorizadas para doenças raras.

	2019	2020	2021	2022	2023
Petições de ensaios clínicos priorizadas para doenças raras (RDC 205/2017)	21	35	61	103	86

Fonte: Anvisa. Relatório de Gestão 2023, p.177(34)⁸.

⁷Disponível em: www.gov.br/Anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-gestao/Relatorio_de_Gestao_2023.pdf#page=3.08.

⁸Disponível em: www.gov.br/Anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-gestao/Relatorio_de_Gestao_2023.pdf#page=3.08.

1.3.2. Estruturação da ética em pesquisa no Brasil

Se as primeiras normas sobre ética em pesquisas surgiram apenas em meados do século XX, após a Segunda Guerra Mundial, no Brasil as pesquisas envolvendo seres humanos começaram a ser normatizadas mais de 20 anos após a publicação da primeira versão da Declaração de Helsinque em 1964.

No Brasil, a Resolução n.º 1, de 13 de junho de 1988, do Conselho Nacional de Saúde (CNS) foi a primeira dentre as tentativas para regulamentar as questões de ordem ética na condução de pesquisas envolvendo seres humanos, com a finalidade de "aprovar as normas de pesquisa em saúde". Considerando avanços que a resolução trouxe, como a obrigatoriedade da assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido, ela se limitava a pesquisas biomédicas, e por outro lado ampliava demais suas considerações, ao contemplar aspectos de biossegurança e de vigilância sanitária, o que muito impossibilitou sua praticidade como documento referência para os procedimentos éticos a serem adotados. A Resolução n.º 1/88 possibilitou um avanço significativo, porém limitado, alcançando em suas dimensões apenas instituições biomédicas (36).

Em 1995 com o objetivo de reavaliar a Resolução n.º 1/88 e promover sua readequação. O produto desse grupo de trabalho teve como resultado a criação da Resolução CNS n.º 196, de 1996.

A Resolução CNS n.º 196/96 (37) teve como documentos norteadores os principais documentos internacionais (O Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinki, os documentos elaborados pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*), entre outros, que apresentavam critérios de pesquisas semelhantes, havendo assim uma integração e ordenamento jurídico brasileiro os princípios bioéticos internacionalmente consagrados: autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. A Resolução CNS n.º 196/96 “pegou” e representa um marco importantíssimo para a institucionalização e o fortalecimento da ética em pesquisa no Brasil. A partir da movimentação posterior a sua publicação, começou de fato a se configurar o Sistema CEP/Conep como órgão regulador ético nacional, composto pela Comissão Nacional de ética em Pesquisa (Conep), e uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa, distribuídos por todo o território nacional, totalizando mais de novecentos comitês de ética em pesquisa (Figura 5).

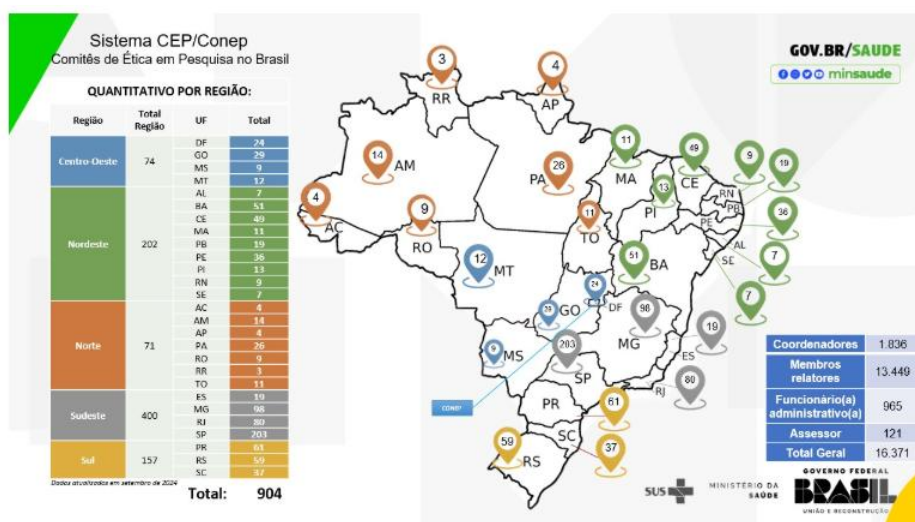


Figura 5 - Mapa dos Comitês de Ética em Pesquisa.
Fonte: Conselho Nacional de Saúde⁹.

O sistema CEP/Conep, atualmente regido por um extenso arcabouço normativo, é responsável por avaliar a eticidade das pesquisas com seres humanos no país, representando um avanço na defesa dos direitos dos participantes de pesquisa brasileiros, especialmente por fazer parte do controle social do Sistema Único de Saúde (38).

Publicada em dezembro de 2012, e sendo o atual documento-referência para a pesquisa com seres humanos no Brasil, a Resolução CNS nº 466/2012 veio substituir a Resolução CNS nº 196/96. O documento trouxe uma revisão e atualização de diversos pontos e fundamentos da Resolução CNS n.º 196/96, trazendo inovações no conteúdo da normativa anterior como a ampliação dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos (39).

Em sua justificativa inicial, a Resolução CNS nº 466/2012 direciona seu foco ao âmbito bioético dos estudos, ao enfatizar a necessidade de valorizar “o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas envolvendo seres humanos”; “o desenvolvimento e o engajamento ético, que é inerente ao desenvolvimento científico e tecnológico”; e que “todo o progresso e seu avanço devem, sempre, respeitar a dignidade, a liberdade e a autonomia do ser humano” (39).

Entre outros novos itens da Resolução CNS nº 466/2012, a norma abrange a temática do acesso ao melhor tratamento pós-estudo clínico de maneira, onde em seu item III.3, determina que as pesquisas envolvendo seres humanos devem:

d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador,

⁹ Disponível em <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/acesso-a-informacao/sobre-o-conselho/camaras-tecnicas-e-comissoes/conep/cep/mapa-dos-comites-de-etica-em-pesquisa>

acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes;
d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante (39).

No caso das doenças classificadas como ultrarraras, o CNS, em novembro de 2017, aprovou a Resolução CNS nº 563, que estabeleceu um perímetro temporal para que os participantes de pesquisas com doenças ultrarraras recebessem de modo gratuito o tratamento oferecido no protocolo experimental. Até então, os participantes de pesquisa poderiam obter “ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes”. Com a nova Resolução CNS nº 563 de 2017, esses participantes passaram a ter direito ao tratamento pós-estudo pelo período de até cinco anos após o registro do produto no país pela Anvisa (13).

A ética em pesquisa no Brasil vive neste momento um momento de mudanças e expectativas, com implicações diretas ao sistema ético regulatório vigente. Em maio de 2024 foi homologado a Lei nº 14.874/2024(40), conhecida como Lei Geral de Pesquisa Clínica, representa um marco significativo para a pesquisa científica no Brasil. Após anos de discussão e tramitação, essa legislação estabelece um novo conjunto de regras e princípios para a condução de pesquisas com seres humanos no Brasil. A nova lei reforça a importância da ética em todas as etapas da pesquisa, garantindo a proteção dos direitos e a segurança dos participantes, o acesso a informações claras e completas sobre os estudos, incluindo os riscos e benefícios envolvidos, o consentimento dos participantes será obtido de forma livre e esclarecida, assegurando que eles compreendam os procedimentos e possam tomar decisões conscientes (40).

A lei cria mecanismos de vigilância e controle instituindo o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa, que será um sistema nacional com o objetivo de fortalecer a avaliação ética das pesquisas e promover a harmonização das normas em todo o território nacional (40).

A implementação da nova lei ainda está em curso, e desafios como a capacitação de profissionais, a atualização de sistemas e a adaptação das instituições de pesquisa podem gerar atrasos e dificuldades na aplicação das novas normas. A garantia de acesso a tratamentos após o término da pesquisa é um ponto discutível e importante da lei, mas o prazo de cinco anos pode ser insuficiente para algumas doenças, especialmente as raras e ultrarraras.

A coordenação entre os diferentes níveis de governo (federal, estadual e municipal) é

fundamental para a implementação da lei, mas pode ser desafiadora, especialmente em um país com grandes dimensões e diversidade regional.

Em relação ao sistema anterior, a nova lei apresenta avanços a serem considerados, como a maior clareza das normas e a criação do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa. No entanto, alguns pontos podem ser considerados retrocessos ou lacunas. Embora a lei busque simplificar os processos, alguns especialistas argumentam que ela pode gerar ainda mais burocracia e aumentar o tempo necessário para a aprovação de pesquisas. O sistema atual, em alguns casos, permitia maior flexibilidade na condução de pesquisas, o que pode ter sido limitado pela nova legislação. A centralização da análise ética em pesquisas multicêntricas pode reduzir a autonomia dos CEP locais.

É importante ressaltar que a avaliação da nova lei é um processo contínuo. A experiência prática e o feedback dos diferentes atores envolvidos na pesquisa clínica serão fundamentais para identificar os pontos que precisam ser aprimorados e propor ajustes à legislação.

1.4. CENÁRIO INTERNACIONAL DAS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA DOENÇAS RARAS

De acordo com Chan *et al.* (41), há pelo menos 162 países/áreas com algum tipo de política de medicamentos órfãos em vigor. Em sua análise, os autores agruparam os diferentes aspectos das políticas em seis temas principais: designação de medicamentos órfãos (89,1% dos países treinados), autorização de comercialização (84,8%), requisitos de segurança e eficácia (47,8 %), incentivos para pesquisa e desenvolvimento (P&D) (47,8%), incentivos para encorajar a disponibilidade no mercado (46,7%) e regulamentação de preços (22,8%).

Entre a década de 1950 e o início da década de 1980, houve, nos Estados Unidos, ativismo em defesa dos portadores de doenças raras. Este fato chamou a atenção da opinião pública para os problemas de financiamento e desenvolvimento de tecnologias relacionadas às doenças raras. A preocupação mais evidente neste período foi o desenvolvimento de tratamentos, o que ainda não era comum, e o financiamento para tais investimentos (41).

A pressão desses grupos foi aumentando cada vez mais, pois a popularização do tema doenças órfãs levou a que as pessoas percebessem diferentes ações e atitudes em seus filhos ou pessoas próximas. Com a popularidade do tema, cada vez mais, cientistas foram se tornando aliados nesta luta, criando-se, assim, uma ligação entre cientistas, pacientes e familiares.

Tal processo culminou com a instituição da *Orphan Drug Act* (ODA), aprovado em 1983 para estimular o desenvolvimento de medicamentos e produtos biológicos para pacientes dos EUA com doenças e condições raras. O Ato define doenças raras como “doenças ou situações que ocorrem tão raras nos EUA, que não há expectativa razoável de que o custo de desenvolvimento e disponibilização nos EUA de um medicamento para tal doença ou condição será recuperado das vendas nos EUA para tais medicamentos”. A ODA instituiu também diferentes formas de incentivo para o desenvolvimento de pesquisas e promoção de novos medicamentos para estas doenças (42), os Estados Unidos se tornaram o primeiro país a estabelecer política pública no mundo a regular o mercado de medicamentos para doenças raras.

As políticas de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos órfãos nos Estados Unidos, instituídas pela *Orphan Drug Act* (ODA) de 1983, oferecem um conjunto abrangente de medidas para estimular a pesquisa e o desenvolvimento de tratamentos para doenças raras. Segundo Arno, Bonuck e Davis (42), Asbury (43, 44), Haffner (45, 46), Loughnot (47) e Kimmel *et al.* (48), essas medidas incluem:

- Assistência regulatória: A FDA oferece suporte técnico e científico durante todo o processo de desenvolvimento do medicamento, desde a fase pré-clínica até a aprovação para comercialização;
- Exclusividade de mercado: As empresas que desenvolvem medicamentos órfãos têm direito a um período exclusivo de sete anos para comercializar o produto, garantindo um retorno sobre o investimento e incentivando a inovação;
- Incentivos fiscais: O governo oferece créditos fiscais para cobrir parte dos custos com ensaios clínicos, além de permitir a dedução de outros gastos relacionados ao desenvolvimento do medicamento. No entanto, Padula, Parasrampur, Socal, Conti e Anderson(2020) (49) destacam que a alíquota do crédito fiscal foi reduzida de 50% para 25% em 2017;
- Acesso expandido: Os protocolos de pesquisa abertos permitem que pacientes com doenças raras tenham acesso mais rápido a novos tratamentos durante os ensaios clínicos;
- Financiamento de pesquisa: O governo investe em pesquisas básicas e clínicas para o desenvolvimento de medicamentos, dispositivos médicos e alimentos medicinais para doenças raras; e
- Estrutura institucional: A criação de órgãos como o *Orphan Products Board*, o

OOPD e a *National Commission on Orphan Diseases* fortaleceu a coordenação e o apoio ao desenvolvimento de medicamentos órfãos nos Estados Unidos.

Assim, de acordo com Haffner (45), quando um medicamento é designado como órfão, o seu fabricante terá direito de exclusividade de comercialização pelo prazo de sete anos e créditos fiscais de até 50 por cento para despesas de pesquisa e desenvolvimento.

Um problema enfrentado pelos Estados Unidos no início de processo de implementação da política de saúde pública foi o baixo número de voluntários ou pacientes para participarem dos estudos clínicos, uma vez que não se tinha tecnologias disponíveis, o que dificultava ainda mais as pesquisas para as doenças raras.

Para Vieira e Mendes (50), a distribuição de recursos para o desenvolvimento de pesquisas para obtenção das drogas para tratamento foi uma resposta do ODA, que instituiu diferentes formas de incentivos para que a indústria farmacêutica possa desenvolver pesquisas e promover novos medicamentos para o tratamento das doenças raras.

A *Orphan Drug Act* estabeleceu um procedimento centralizado de análise destes medicamentos, fortalecendo um canal direto de acesso à agência de regulação, com a designação, no menor tempo possível, do referido medicamento como órfão e, até mesmo, a autorização para sua comercialização. A lei também assegurou a assistência a protocolos. Normalmente, o procedimento de aprovação de uma nova droga é demorado, pois são necessários vários tipos de testes que garantam sua qualidade, segurança e eficácia, neste caso, a indústria farmacêutica pode solicitar orientação da agência reguladora na condução destes testes, que de acordo com Wiest (51), a agência reguladora desenvolve processos padronizados que comprovam o funcionamento seguro do fármaco no menor tempo possível.

O objetivo foi o de proteger aqueles produtos que seriam patenteáveis, mas cujas patentes expirariam antes ou logo em seguida à aprovação para o mercado (52). Essa exclusividade é o incentivo mais importante nos Estados Unidos, conforme o *Department of Health and Human Services*, pois impõe uma limitação à competição. Isso porque proíbe a aprovação de outro medicamento para o mesmo fim, exceto se o novo medicamento for superior em qualidade ao primeiro (49).

Em 1988, houve outra alteração importante na legislação, a aplicação da designação de medicamento órfão passou a ter prioridade quando submetida à aprovação de mercado (53). Nos Estados Unidos, há o Fundo de Financiamento de Pesquisa, administrado pelo governo e por instituições não governamentais com o fim específico de financiar medicamentos órfãos (53).

O fato de os Estados Unidos não possuírem um sistema público universal que possa atender toda a população de forma igualitária gratuitamente, cada estado tem seu próprio sistema, com regras específicas, sendo a maioria deles com pouca regulação e operado principalmente pela iniciativa privada.

Para a maioria dos estadunidenses, a única opção é pagar um convênio particular ou trabalhar em uma empresa que ofereça esse benefício aos funcionários. Somente idosos e pessoas abaixo da linha de pobreza podem receber alguns atendimentos simples ou de emergência gratuitamente, através de programas como *Medicare* e *Medicaid*.

Além do *Medicare* e *Medicaid*, existem outras formas de assistência, o *Obamacare*, que não se trata de uma cobertura de saúde pública, mas uma regulação para aumentar a adesão de cidadãos estadunidenses aos seguros de saúde e o *Veterans Affairs*, específico para militares aposentados. Nesse cenário, além de pessoas atendidas pelo *Medicare* e *Medicaid*, o serviço público de saúde nos Estados Unidos fica responsável pela regulação dos convênios de saúde e pela vigilância sanitária – este último, na figura do *FDA (Food and Drug Administration)* (54).

Além disso, a FDA foi autorizada a designar drogas e produtos biológicos para o status órfão (o primeiro passo para obter incentivos de desenvolvimento órfão), fornecer subsídios para testes clínicos de produtos órfãos e oferecer assistência em como estruturar protocolos para investigações. Com a implementação do ODA, definiu-se a prevalência para doença rara.

Nos EUA, existe cobertura por coparticipação de planos de saúde para sete DR, com onze medicamentos disponíveis, e o programa de classificação para disponibilização de medicamentos com rapidez da Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), que desenvolveu quatro abordagens (designação rápida, designação de terapia inovadora, aprovação acelerada e revisão de prioridade). Um medicamento que recebe a designação de acesso rápido é elegível para reuniões mais frequentes e correspondência por escrito com o FDA para discutir o plano de desenvolvimento do medicamento e garantir a coleta de dados apropriados necessários para apoiar a aprovação do medicamento. Medicamentos acelerados também são elegíveis para aprovação acelerada, revisão prioritária e revisão contínua. A aprovação acelerada permite que os medicamentos sejam aprovados com base em um ponto final substituto, ou seja, um marcador que se acredita prever o benefício clínico e que pode ser avaliado de forma mais rápida e confiável do que seria possível com resultados clínicos "difíceis" reais. A designação de revisão prioritária direciona maior atenção e recursos para a avaliação de aplicativos. Um medicamento que recebe a designação de terapia inovadora é elegível para todos os recursos de designação de via rápida, bem como orientação intensiva sobre um programa eficiente de desenvolvimento de medicamentos, começando já na Fase I,

compromisso organizacional envolvendo gerentes seniores, revisão contínua e revisão prioritária. A aplicação da classificação de terapia inovadora resultou na introdução de vários novos medicamentos órfãos no mercado dos EUA (55).

Percebe-se, desse modo, que apesar de não solucionar totalmente o problema com o tratamento e medicamentos para doenças raras, a instituição de uma política pública pode levar ao tratamento de grande número de pacientes e, com isso, salvar muitas vidas.

A literatura sobre o tema *Orphan Drug Act* (ODA) dos Estados Unidos, apresenta uma visão predominantemente positiva sobre os impactos, destacando o aumento substancial no número de medicamentos órfãos aprovados. No entanto, uma análise mais aprofundada revela um cenário complexo e multifacetado. Os aspectos positivos se resumem em relatar que a ODA foi eficaz em estimular o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças raras, impulsionando a inovação no setor farmacêutico, contribuiu para a diversificação do portfólio das empresas farmacêuticas, com o surgimento de pequenas e médias empresas biotecnológicas focadas em doenças raras e impulsionou uma mudança no modelo de negócios das empresas farmacêuticas, com maior foco em medicamentos altamente lucrativos para doenças raras (55).

Outros fatores são importantes de serem considerados, mesmo que com nuances críticas. Além da ODA, outros fatores como leis complementares, órgãos governamentais e o papel de grupos de pacientes também contribuíram para o aumento de medicamentos órfãos. As emendas propostas à ODA na década de 1990 sugerem que a estabilidade da legislação é crucial para atrair investimentos e garantir o sucesso contínuo do programa e embora a exclusividade de mercado seja considerada um incentivo poderoso, estudos mostram que seu impacto é variável e pode ser menor do que o esperado para alguns medicamentos (55).

Os incentivos fiscais da ODA parecem ter um impacto maior em doenças raras com maior potencial de mercado, enquanto doenças mais raras com menor prevalência podem ainda enfrentar desafios no desenvolvimento de novos tratamentos (55).

Diante das críticas e desafios associados à *Orphan Drug Act* (ODA), diversos autores e legisladores propuseram reformas para aprimorar o incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para doenças raras e mitigar seus efeitos colaterais. Sugestões incluem a criação de gatilhos para a perda da exclusividade, como o atingimento de um determinado valor de vendas ou um número de pacientes, além da possibilidade de exclusividade compartilhada. Propostas visam aumentar o rigor na avaliação das doenças candidatas a receber a designação de medicamento órfão, incluindo a exigência de que os patrocinadores especifiquem se a doença é um subconjunto de uma doença maior. Defende-se a criação de incentivos estratificados com base na prevalência da doença, com maior apoio para doenças ultrarraras. Sugere-se um papel

mais ativo do governo no financiamento e desenvolvimento de medicamentos órfãos, por meio de mecanismos como fundos de impacto na saúde, caminhos de concessão e acesso e ensaios clínicos financiados publicamente. E propõe-se o desenvolvimento de medicamentos órfãos por meio da farmacopeia comunitária, como forma de garantir o acesso a medicamentos essenciais a um custo mais baixo.

As propostas de reforma da ODA refletem a necessidade de um equilíbrio entre o incentivo à inovação e a garantia do acesso a medicamentos essenciais. As discussões em torno dessas propostas devem considerar os impactos tanto para os pacientes com doenças raras quanto para o sistema de saúde como um todo (55).

1.4.1. Incentivos europeus para o desenvolvimento de medicamentos órfãos

Assim como em quase todos os processos de construção de políticas públicas, a União Europeia não fugiu à regra, e, em resposta aos anseios e solicitações de vários segmentos de pacientes com doenças raras, em abril de 2000, entrou em vigor na União Europeia o Regulamento (CE) 141/2000. Introduzido no ano de 1999, o Regulamento da União Europeia n.º 141/2000 sobre Medicamentos Órfãos (OMPs) distribuição de incentivos muito semelhantes à da ODA dos EUA (56, 57, 58). Ele define quatro critérios para designar um medicamento órfão (59):

- Critério de prevalência: quando o medicamento se destina a tratar, diagnosticar ou prevenir uma doença “com risco de vida ou cronicamente debilitante” que afeta não mais de cinco em cada 10.000 pessoas na comunidade quando uma solicitação é feita;
- Critério de retorno sobre o investimento: quando a comercialização do medicamento provavelmente não gerará retorno suficiente para aplicar o investimento necessário. Até 2011, o significado de “suficientemente lucrativo” não foi definido e nenhum outro artigo nas sínteses forneceu mais informações sobre esse assunto;
- Nenhum rótulo estratégico de método esmagador: quando não há outro método de diagnóstico, prevenção ou tratamento para a condição; e
- Critério de benefício significativo: quando há um método de diagnóstico, preventivo ou de tratamento, mas o novo produto traria benefício significativo para aqueles afetados pela condição.

Tais regulamentos se prestaram em regradar a produção e o mercado de medicamentos para doenças raras, fazendo com que a partir destes regulamentos, a UE adotasse um regime

próprio de incentivos ao desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, evitando que seus Estados-membros adotassem outras medidas que pudessem provocar distorções de competência e obstáculos aos intercâmbios comunitários (60, 61).

O Regulamento nº 141/2000 criou um procedimento comunitário, aberto e transparente para designar os medicamentos órfãos, além de estabelecer incentivos à investigação, desenvolvimento e comercialização destes medicamentos. Isso se fez, principalmente, com a concessão de direito de exclusividade comercial de dez anos de duração (56). Neste prazo, a Comunidade Europeia não aceitará qualquer outra solicitação prévia de comercialização, de conceder uma autorização prévia de comercialização ou de atender nova solicitação de prorrogação de uma autorização prévia à comercialização existente em relação a medicamento similar para a mesma indicação terapêutica.

Nesta política europeia, ficou definido que o órgão que desenvolve o medicamento comprove que o produto é destinado para diagnóstico, prevenção ou tratamento de uma condição rara, sendo necessário, inclusive, comprovar que não existe um medicamento para este fim e, caso exista, que esta nova droga é superior à droga vigente (60).

Na União Europeia, a questão tributária é tratada separadamente por cada país membro, sendo a política aplicada diferentemente em cada país. No entanto, a redução de taxas cobradas pela agência reguladora será implementada para todos os procedimentos centralizados diretamente na EMA. Para estes casos, é prevista isenção total de taxas de assistência a protocolos e fiscalização para pré-autorização. As taxas de autorização de mercado e as anuais referentes à pós-autorização têm uma redução de cinquenta por cento para os medicamentos órfãos (62).

O Regulamento nº 507/2006 da Comunidade Europeia estabelece que para determinadas categorias de medicamentos pode ser necessário conceder autorizações de comercialização baseadas em dados clínicos menos completos que o habitual, nos quais não se encontra completamente documentada a inocuidade e eficácia do fármaco (63). Os medicamentos que se enquadram nesta categoria são aqueles destinados ao tratamento, prevenção ou diagnóstico de doenças gravemente debilitantes ou potencialmente mortais, aqueles destinados a emergências e os medicamentos órfãos.

Além destas medidas adotadas pela Comunidade Europeia em benefício do acesso aos medicamentos órfãos, alguns de seus países membros também regulam o acesso a estes medicamentos a pacientes com doença raras. Exemplo disso é a estratégia em doenças raras do Serviço Nacional de Saúde da Espanha, aprovada em junho de 2009.

A França, no entanto, em 2005, foi o primeiro país a adotar um plano nacional para

doenças raras. A França é o país europeu que dá mais destaque à questão das doenças raras, objetiva, com seu plano nacional, disseminar o conhecimento, informações aos pacientes, treinamento profissional e promoção de pesquisa e desenvolvimento para tratamentos.

Existem, na UE, inúmeros centros destinados ao atendimento a distúrbios individuais e variado número de departamentos de genética clínica. Todos estes estabelecimentos são muito bem equipados e com equipe de pessoal bem treinada na avaliação das famílias e pacientes, com acesso e incentivo a estudos adicionais para proporcionar um diagnóstico preciso e uma boa prestação de cuidados em doenças raras (64).

A União Europeia trabalha na concentração de recursos dispersos pelos inúmeros países, fomentando uma ação conjunta que possibilita a doentes e profissionais compartilharem competências e informações além de suas fronteiras, com o intuito de concretizar várias ações, tais como: Melhorar o reconhecimento e a visibilidade das doenças raras; Assegurar que as doenças raras sejam adequadamente codificadas e detectáveis em todos os sistemas de informação sobre saúde; Apoiar os planos nacionais de luta contra as doenças raras nos países da UE; Criar redes europeias de referência que liguem centros de competência e profissionais de diversos países para partilhar conhecimentos e determinar o local aonde se devem dirigir os doentes quando as competências necessárias não estão disponíveis nos respetivos países; Incentivar a investigação sobre doenças raras; Avaliar as atuais práticas de rastreio da população; Apoiar registos de doenças raras e constituir uma Plataforma Europeia para o registo de doenças raras. As organizações de doentes são especialmente importantes na medida em que proporcionam incentivos adicionais ao desenvolvimento de medicamentos órfãos para lutar contra as doenças raras (65).

Mesmo com regulamentações, tanto na Europa, Brasil e Estados Unidos vários autores apontaram que os desafios para os tratamentos de doenças raras ainda são grandes, pois uma vez que é desenvolvido um medicamento e ele esteja disponível no mercado, é necessário desenvolver alternativas de custo-efetividade a fim de viabilizar o pagamento pelo sistema único de saúde. Além de se saber quem será o responsável por esta conta, se faz necessário também que os profissionais de saúde estejam devidamente preparados para estas situações de diagnósticos e tratamento para estas doenças com baixa prevalência na população.

Minghetti, Giudici e Montanari (66) apresentaram os casos de regulamentação dos Estados Unidos e União Europeia, mostrando de forma positiva a iniciativa destes países em gerar incentivos regulatórios e econômicos para o desenvolvimento de drogas órfãs, ressaltando que, mesmo assim, tais iniciativas ainda seriam insuficientes para resolução do problema. Percebe-se, assim, que da mesma forma que nos Estados Unidos, na Comunidade Europeia a

legislação para incentivo de pesquisa e tratamento de doenças raras também trouxe benefícios aos pacientes, principalmente no que se refere à produção de novos fármacos.

1.5. ACESSO A MEDICAMENTOS ÓRFÃOS

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras assegura em seu art. 5º, inciso V, traz a garantia às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades, porém, as vias de acesso aos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras no Brasil apresentam uma diversidade de mecanismos, resultando em distintas realidades e experiências para os indivíduos afetados (2).

A trajetória do acesso a medicamentos no Brasil, marcada por avanços e retrocessos, insere-se em um contexto global de crescente reconhecimento do direito à saúde como um direito humano fundamental. A evolução das políticas públicas brasileiras, desde a criação do SUS, reflete as tensões entre os princípios da universalidade e da equidade e as demandas de um mercado farmacêutico cada vez mais globalizado. A comparação com experiências internacionais, em particular de países com sistemas de saúde universais, permite identificar tanto as especificidades do caso brasileiro quanto as possibilidades de convergência em torno de soluções inovadoras para o enfrentamento dos desafios comuns (67).

A garantia do direito à saúde tem sido reconhecida como um direito humano essencial. Esse princípio foi incluído nas metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e permanece um elemento central na Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável, estabelecida pela Organização das Nações Unidas (ONU) (67).

O registro de um medicamento junto à Anvisa é um procedimento complexo e detalhado que garante a qualidade e a segurança do medicamento, neste processo a Anvisa avalia a documentação e os estudos de segurança e eficácia do produto. O registro é necessário para que o medicamento possa ser comercializado, importado e usado no país (68).

Já a aprovação do medicamento é resultado do processo de avaliação da Anvisa, que é dividido em várias fases. A Anvisa avalia a documentação administrativa e técnico-científica relacionada à qualidade, à segurança e à eficácia do medicamento. Se o medicamento não for comprovado como seguro, eficaz e de qualidade, o pedido de registro é interrompido (68).

Os medicamentos para doenças raras registrados na Anvisa tiveram um aumento significativo a partir do ano de 2016, mantendo uma média simples de 14 medicamentos/ano.

Dentre os medicamentos aprovados de 2005 a 2023, tivemos 02 Medicamentos Específicos, 05 Produtos de Terapias Avançadas, 49 Produtos Biológicos e 66 Medicamentos Novos Sintéticos (Figura 6) (69).

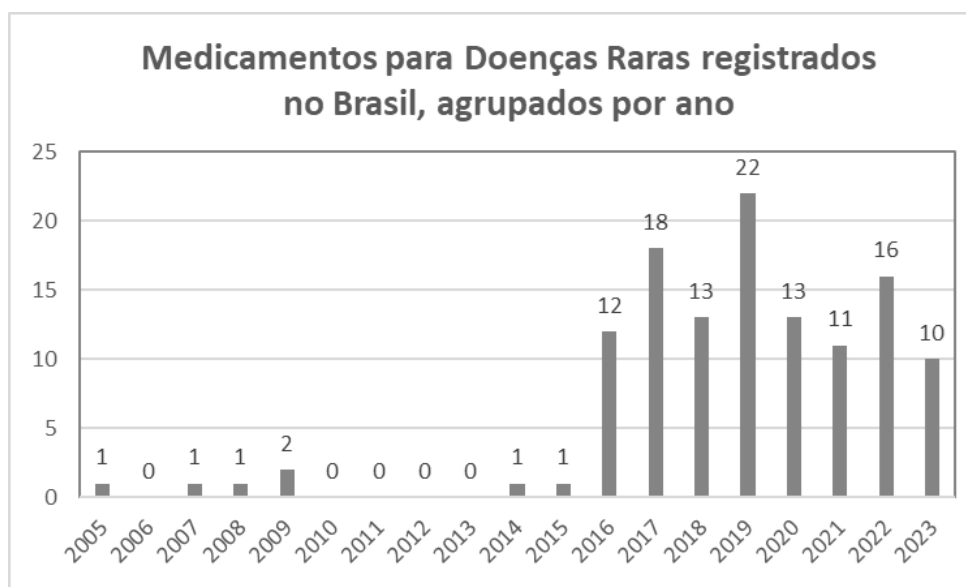


Figura 6 - Medicamentos para doenças raras registradas no Brasil, agrupados por ano

Fonte: elaborado pelo autor, com dados disponíveis no site da Anvisa(69)¹⁰.

Os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para doenças raras são em números bem maiores que o quantitativo de fármacos incorporados ao SUS e disponíveis para acesso livre. A incorporação de novos medicamentos ao SUS requer uma avaliação rigorosa pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que, após análise, elabora um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para cada medicação. Este processo, que vai desde o registro até a disponibilização no SUS, é caracterizado por sua lentidão, não atendendo às necessidades emergentes dos pacientes. Como resultado, muitos indivíduos buscam a obtenção de medicamentos órfãos por meio da judicialização, um fenômeno que será abordado posteriormente (70).

A complexidade do acesso a medicamentos para doenças raras no Brasil é exacerbada por fatores como a escassez de informações sobre essas condições entre os profissionais de saúde, o que pode atrasar diagnósticos e tratamentos. Além disso, a desigualdade regional no acesso aos serviços de saúde contribui para um cenário em que pacientes em diferentes partes do país enfrentam desafios variados. Apesar dos esforços do Ministério da Saúde em ampliar o

¹⁰ Disponível em: <https://www.gov.br/Anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/doencas-raras/medicamentos-registrados-para-doencas-raras>.

acesso a tratamentos inovadores e a inclusão de novos medicamentos na lista do SUS, as barreiras estruturais persistem, exigindo uma revisão crítica das políticas públicas voltadas para a saúde das pessoas com doenças raras.

O Ministério da Saúde oferece mais de 150 medicamentos para tratamento de doenças raras no SUS. Desse total, 96 medicamentos são utilizados exclusivamente para tratar as 54 doenças raras atendidas de forma ambulatorial pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - CEAF. O Ministério da Saúde é responsável pela aquisição de 66 desses medicamentos exclusivos, enquanto o financiamento de 26 é de responsabilidade das secretarias estaduais de saúde e do Distrito Federal (71).

Em 2023, o Ministério investiu R\$ 27,3 milhões nos serviços habilitados para o tratamento de doenças raras, um aumento de R\$ 4 milhões em relação ao investimento de 2022, que foi de R\$ 23 milhões (71).

No cenário mundial, as injustiças no acesso a medicamentos continuam a ser evidentes. Apesar dos esforços da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o alcance da meta da cobertura universal de saúde, ainda se observam variações expressivas no acesso a medicamentos entre os países. Em aproximadamente 30% de 25 países pesquisados pela OMS, os medicamentos estão completamente ausentes no âmbito da atenção primária (72).

O acesso a medicamentos órfãos varia significativamente entre os países. Enquanto alguns países têm planos e registros nacionais abrangentes, outros enfrentam condições de reembolso mais rigorosas para medicamentos caros. A cooperação internacional está melhorando gradualmente, mas as disparidades permanecem (73).

Na América Latina, incluindo o Brasil, as organizações da sociedade civil desempenham um papel crucial na defesa de políticas para doenças raras. Esses esforços se concentram em estabelecer leis, regulamentações e engajamento de pacientes nacionais para fortalecer a estrutura política para pacientes com doenças raras. Esses grupos se especializaram em suas ações e estão presentes em diferentes espaços e serviços tradicionais de saúde, bem como por instâncias dos poderes judiciário e legislativo (74).

1.5.1. Judicialização

No Brasil, as ações judiciais no campo da saúde ganharam importância nas últimas décadas em razão do aumento significativo dos casos e de seus impactos, especialmente para o Sistema Único de Saúde (SUS). A judicialização da saúde pode ser entendida como uma situação de ampliação do acionamento do Poder Judiciário por parte de indivíduos ou grupos

de indivíduos, na condição de cidadãos ou de consumidores, a fim de que sejam arbitrados conflitos destes com o Poder Executivo, com empresas privadas e pessoas físicas em matéria de saúde (75).

A judicialização emerge como uma alternativa para contornar as limitações do sistema público de saúde, refletindo as lacunas existentes na implementação efetiva das políticas públicas destinadas à população com doenças raras (75).

No SUS, as ações judiciais demandam medicamentos devido a falhas no fornecimento dos produtos incorporados e solicitam medicamentos experimentais ou aprovados para comercialização, mas não incorporados ao sistema. Essas situações podem ser mais ou menos prevalentes, a depender da localidade, e são importantes na avaliação dos impactos da judicialização da saúde (75).

A evolução das políticas públicas brasileiras, desde a criação do SUS, reflete as tensões entre os princípios da universalidade e da equidade e as demandas de um mercado farmacêutico cada vez mais globalizado. A comparação com experiências internacionais, em particular de países com sistemas de saúde universais, permite identificar tanto as especificidades do caso brasileiro quanto as possibilidades de convergência em torno de soluções inovadoras para o enfrentamento dos desafios comuns (76).

A Constituição Federal de 1988 incluiu o direito à saúde no seu artigo 6º, classificando-o como um direito fundamental social e, segundo a regra do parágrafo primeiro do artigo 5º, dotado de aplicabilidade imediata e de eficácia plena. O artigo 196 refere expressamente a obrigação precípua do Estado na efetivação deste direito, cuja titularidade é de todos, e incumbe a tarefa ao então instituído Sistema Único de Saúde (SUS) (77). Posteriormente, foi promulgada a Lei nº 8.080/1990 para regular o novo sistema de saúde pública, reforçando os princípios constitucionais da universalidade, igualdade, integralidade, descentralização e participação social. São essas previsões que fundamentam a busca judicial por medicamentos para as doenças raras (18).

A publicação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Brasil marcou um passo significativo em direção ao reconhecimento das necessidades dos pacientes com doenças raras. Essa política levou a várias iniciativas, incluindo a expansão de recursos de pesquisa, regulamentações de saúde e incorporação de novos medicamentos ao sistema de saúde. No entanto, ainda há desafios em vincular o ciclo de vida dos medicamentos e integrar as redes de assistência de forma eficaz (78).

Na América Latina, incluindo o Brasil, as organizações da sociedade civil desempenham um papel crucial na defesa de políticas para doenças raras. Esses esforços se concentram em

estabelecer leis, regulamentações e engajamento de pacientes nacionais para fortalecer a estrutura política para pacientes com doenças raras (79).

Esses grupos se especializaram em suas ações e estão presentes em diferentes espaços e serviços tradicionais de saúde, bem como por instâncias dos poderes judiciário e legislativo(80).

O aumento no número de processos judiciais para obtenção de medicamentos para doenças raras e ultrarraras indica uma deficiência na política de atenção às doenças raras, trazendo consequências para o sistema de saúde, como gastos mais elevados. Entretanto, este caminho não é identificado como o melhor nem pelos pacientes, que se dizem sempre sobressaltados pela incerteza quanto à liberação ou não da medicação, nem pelos médicos que apontam que a judicialização estigmatiza os pacientes com doenças raras como um pacientes-problema para o Estado (81).

Além do custo emocional da judicialização, existe ainda o custo das demandas burocráticas que se colocam aos profissionais de saúde que acompanham os pacientes com doenças raras. Pautado nas noções de evidência e eficácia, reiteradas vezes o judiciário exige laudos médicos que atestem as demandas dos pacientes. Entretanto, as compreensões da saúde e do direito nem sempre coincidem.

Do ponto de vista institucional de gestão do SUS e do judiciário, que atua mais diretamente na deliberação quanto ao direito de acesso à saúde, o atendimento das especificidades das doenças raras e ultrarraras esbarra no debate acerca do princípio de universalidade do SUS. Esse princípio, muitas vezes, é interpretado como abrangência em detrimento da noção de equidade no atendimento às especificidades em saúde, além do debate ético sobre a justiça da decisão de direcionar recursos para um tratamento de alto custo para poucos, em contraposição ao aporte de recursos para o investimento no tratamento de doenças que atingem um maior número de pessoas.

As inovações constitucionais relativas à previsão da saúde como direito fundamental social e a ausência de uma política pública de saúde capaz de concretizar os princípios da universalidade e da integralidade contribuíram para o desenvolvimento do chamado fenômeno da judicialização da saúde, onde demandas ao Judiciário passaram a buscar a satisfação de necessidades não atendidas pelo Estado.

A intervenção do Poder Judiciário nessas questões não elabora políticas públicas, apenas corrige omissões do processo legislativo de assuntos que não podem depender apenas da maioria parlamentar, uma vez que o Legislativo e o Executivo não conseguem dar conta das demandas sociais. Na verdade, é necessário que a judicialização deve ser substituída por uma política pública que garanta acesso qualificado e igualitário ao tratamento, evitando distorções

no planejamento da assistência farmacêutica.

Os indivíduos que aderem a pesquisas clínicas com doenças raras são legalmente suportados e beneficiados pelos medicamentos do pós-estudo clínico no Brasil. A justiça é um caminho utilizado comumente para resolver problemas de acesso a saúde no Brasil, e não é diferente na busca por medicamentos que ainda estão sendo postos em estudo, que ainda não possuem registro ou são destinados especificamente para algumas doenças, como as doenças raras e ultrarraras (82, 83).

A judicialização da saúde representa um dos maiores desafios enfrentados pelo Poder Judiciário brasileiro. O número de processos judiciais relacionados à saúde cresceu exponencialmente nos últimos anos, passando de 21 mil novos processos por mês em 2020 para 61 mil em 2024. Essa crescente demanda é impulsionada pela falta de critérios claros para o acesso a tratamentos, o que sobrecarrega o Judiciário e os sistemas de saúde, gerando impactos significativos em termos econômicos, sociais e administrativos (84).

1.5.2. Fornecimento pós-estudo de medicamentos para doenças raras no Brasil

O fornecimento de medicamentos pós-estudo para doenças raras no Brasil enfrenta desafios tópicos significativos. A discussão internacional sobre o fornecimento de medicamentos após estudos clínicos destaca a necessidade de um compromisso ético para garantir que os pacientes continuem a receber um tratamento eficaz após a conclusão dos estudos.

O acesso a medicamentos após a conclusão de estudos clínicos no Brasil é regulamentado de maneira clara por normativas específicas, cuja observância é requisito fundamental para a aprovação de pesquisas pelo sistema ético-regulatório vigente, representado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). A Resolução CNS nº 466/2012 estabelece diretrizes que garantem aos participantes de pesquisa o acesso ao medicamento em estudo por tempo indeterminado e sem custos, desde que a medicação demonstre eficácia na melhoria da condição do paciente, conforme atestado pelo médico responsável pelo estudo ou pelo médico assistente, mediante apresentação de laudos e exames (39).

No contexto das doenças raras, a Resolução nº 466/2012 assegura condições semelhantes para o acesso a medicamentos em fase de teste (39). Contudo, para as doenças ultrarraras, foi homologada uma norma específica, a Resolução nº 563/2017, que determina que o acesso pós-estudo será limitado a um período de cinco anos após a definição do preço do

medicamento pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (13).

É importante ressaltar que não existe uma resolução no Brasil que trate especificamente do fornecimento pós-estudo para doenças raras. Como discutido neste estudo, as opções de acesso a medicamentos para essas condições se somam à participação em ensaios clínicos. Os indivíduos que se envolvem em pesquisas clínicas muitas vezes o fazem com o intuito de garantir acesso a tratamentos inovadores para as patologias investigadas.

O Brasil explorou mecanismos inovadores para acesso de autorização de pré-comercialização, como acesso antecipado por meio de protocolos de pesquisa clínica e acordos de compartilhamento de risco. Essas estratégias visam abordar necessidades médicas não atendidas e reduzir custos para o sistema público de saúde (84).

A legislação brasileira proporciona um quadro jurídico que ampara tanto a participação em pesquisas clínicas quanto o acesso a medicamentos em desenvolvimento. Além da participação direta nos ensaios clínicos, os pacientes podem solicitar acesso aos produtos em fase de desenvolvimento quando não estão envolvidos no estudo, desde que existam indícios de segurança e eficácia. A autorização para esse acesso deve ser concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que avalia a segurança dos estudos visando à proteção dos participantes.

As inovações constitucionais relativas à previsão da saúde como direito fundamental social e a ausência de uma política pública de saúde capaz de concretizar os princípios da universalidade e da integralidade contribuíram para o desenvolvimento do chamado fenômeno da judicialização da saúde, onde demandas ao Judiciário passaram a buscar a satisfação de necessidades não atendidas pelo Estado.

2. OBJETIVOS

Analisar modelos regulatórios e políticas públicas para doenças raras no Brasil, Estados Unidos e União Europeia e discutir suas implicações no desenvolvimento de pesquisa e acesso a medicamentos órfãos no Brasil.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever e comparar as particularidades e semelhanças das políticas públicas para doenças raras no Brasil, Estados Unidos e União Europeia, considerando as possibilidades de contribuições para o fortalecimento e avanço nas políticas públicas para doenças raras no Brasil;
- b) Caracterizar os protocolos de pesquisa sobre doenças raras no Brasil no período de 2013 a 2023 e correlacionar os resultados ao desenvolvimento de novas tecnologias e pesquisa em doenças raras; e
- c) Discutir o acesso a medicamentos para doenças raras no Brasil a partir do cenário das políticas públicas e regulatórias vigentes.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, com uma abordagem metodológica combinando pesquisa documental, análise de sítios oficiais e revisão de literatura. A análise foi conduzida utilizando técnicas interpretativas e estatísticas, com enfoques qualitativos e quantitativos.

3.1. DOCUMENTOS OFICIAIS

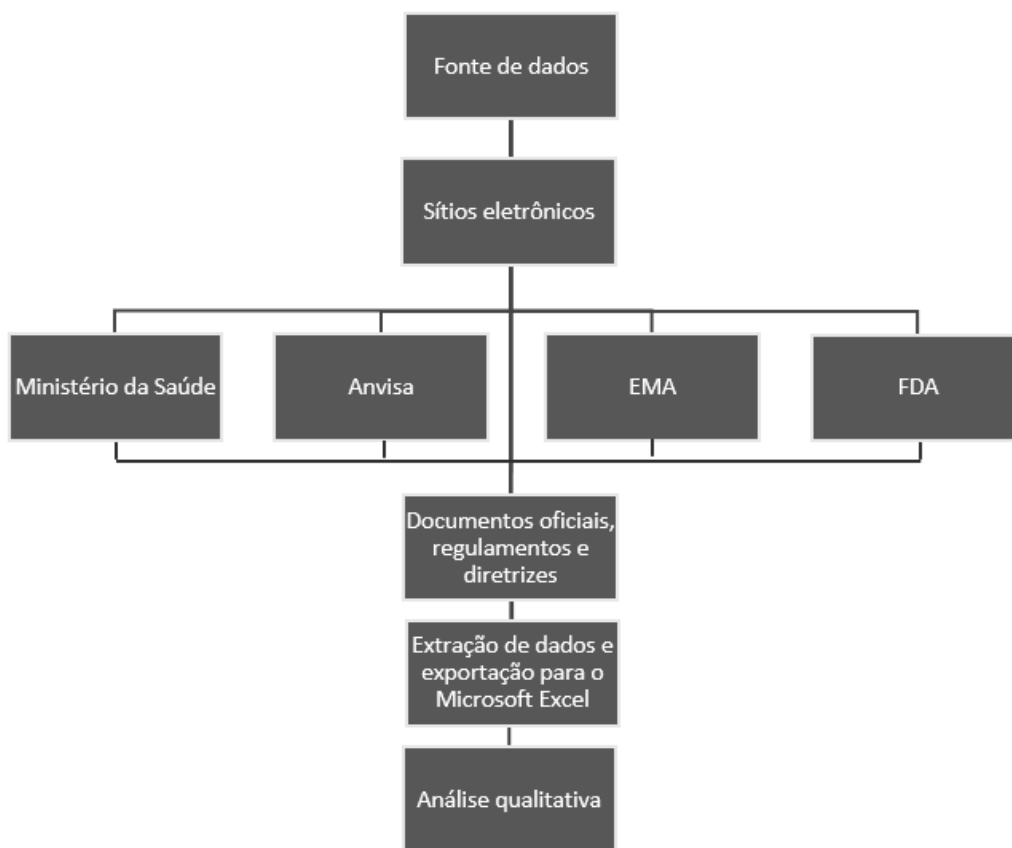


Figura 7 - Fluxograma de pesquisa nos sites das agências
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Para atingir os objetivos específicos, foi realizada uma busca abrangente por documentos oficiais relacionados a políticas públicas e normativas éticas direcionadas a temática doenças raras, o que incluiu a busca por legislações, diretrizes, apresentações e relatórios oficiais das regiões estudadas: Brasil, União Europeia e Estados Unidos. As principais fontes consultadas foram os sítios eletrônicos do Ministério da Saúde (MS) - Brasil, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) Brasil, da Agência Europeia de Medicamentos - European Medicines Agency (EMA) - União Europeia (UE) e da Food and Drug

Administration (FDA) - Estados Unidos.

A interpretação dos documentos, modelos regulatórios e políticas públicas para doenças raras foi realizada comparando as três regiões: Brasil, Estados Unidos e União Europeia. Foi traçado uma cronologia do processo de concepção e construção dos documentos políticos e éticos normativos e em seguida, as informações foram analisadas de forma a identificar as seguintes variáveis: pontos coincidentes, pontos divergentes e aspectos positivos nas regiões estrangeiras que poderiam fortalecer a construção, o desenvolvimento e a implementação de políticas públicas para doenças raras no Brasil, levando em consideração as divergências econômicas, sociais, culturais e formas de governança entre Brasil e as demais regiões.

3.2. LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

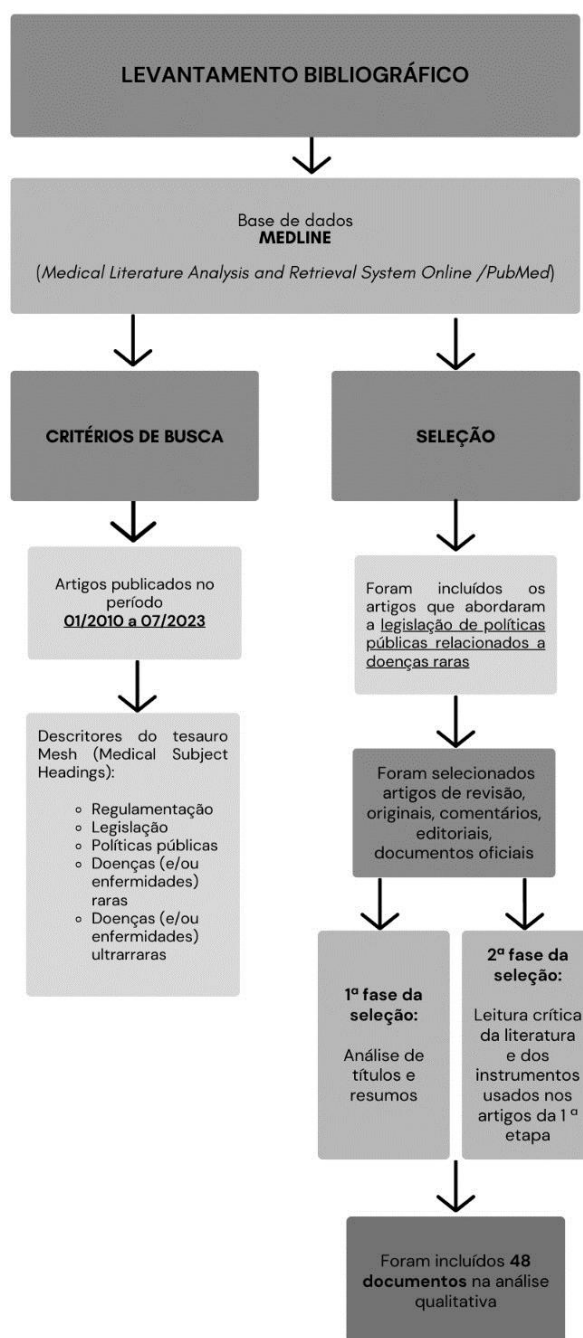


Figura 8 - Fluxograma do levantamento bibliográfico
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

O levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed*), empregando os descritores MESH (*Medical Subject Headings*): *Rare Diseases; Drugs, Orphan; Access to Drugs and Technology in Health; Health Policy; Unified Health System*.

As informações coletadas foram analisadas utilizando técnicas interpretativas, como leitura flutuante e análise de conteúdo, visando à construção de tabelas comparativas claras. Segundo Bardin (85), a leitura flutuante envolve um primeiro contato com os documentos, a escolha deles, a formulação de hipóteses e objetivos, a elaboração de indicadores para orientar a interpretação e a preparação formal do material.

Para categorizar os modelos regulatórios e políticas públicas, foram consideradas as seguintes variáveis: terminologia regulatória, autoridade regulatória, regulamentos, programas de políticas públicas para doenças raras no Brasil, Estados Unidos e União Europeia.

Os métodos interpretativos, sistemáticos e narrativos permitiram a abordagem dos textos estudados (políticas públicas, documentos normativos e artigos científicos), seguindo passos que visaram à geração de uma síntese qualitativa: criação de uma pergunta de pesquisa, inclusão de estudos, avaliação crítica, coleta e análise de dados, relatórios, interpretação dos achados, refinamento e atualização da revisão.

A síntese qualitativa permitiu a construção de análises que conduziram ao cumprimento do objetivo geral da pesquisa. Métodos quantitativos foram empregados para abordar dados extraídos de bases de dados governamentais, como a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) via Plataforma Brasil (PB). As informações de fontes secundárias disponíveis em bases de dados institucionais de domínio público também foram utilizadas.

3.3. PROTOCOLOS DE PESQUISA EM DOENÇAS RARAS NO BRASIL

Os dados dos protocolos de pesquisa em doenças raras com seres humanos no Brasil foram obtidos da Plataforma Brasil, uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/Conep. Esta plataforma permite o acompanhamento das pesquisas em seus diferentes estágios, desde a submissão até a aprovação final, e proporciona à sociedade acesso aos dados públicos de todas as pesquisas aprovadas.

Para realização da coleta de dados, uma carta de anuência foi assinada pelo gestor do banco de dados da Plataforma Brasil, formalizando a autorização para o uso dos dados e o compromisso do pesquisador em utilizá-los exclusivamente para os fins deste estudo. Somente as variáveis solicitadas foram repassadas, sem identificação dos participantes.

3.3.1. Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu os seguintes critérios: Plataforma Brasil e *Clinical Trials* >> aba Público >> Consultas >> Consultar Projetos de Pesquisa >> Busca por projetos de pesquisa >> Título do Projeto de Pesquisa >> “doença rara e doenças raras”. Os projetos selecionados deveriam conter a expressão “doença rara” em pelo menos um dos campos: Título Público, introdução e metodologia. O período considerado foi de janeiro de 2013 a dezembro de 2023. As variáveis definidas para a pesquisa incluíram: data de submissão, título público do estudo, tamanho da amostra, UF de origem da instituição, tipo de estudo, desenho do estudo, doença pesquisada, CID-10 da doença e medicamento experimental.

3.3.2. Análise Estatística

A metodologia estatística foi dividida em três etapas: organização dos dados, classificação dos trabalhos a partir das instituições e análise estatística. Na primeira etapa, foram selecionadas as variáveis de interesse: data do parecer, situação do parecer, CAAE, nome do CEP, tamanho da amostra, tipo de estudo, tipo de desenho, fase, estudo internacional, tipo de descritor, código CID, descrição CID, região proponente e patrocinador. A partir do código CAAE - Certificado de Apresentação de Apreciação Ética, é a numeração gerada para identificar o projeto de pesquisa que entra para apreciação ética no sistema CEP/Conep, único para cada estudo, foram eliminadas duplicações presentes no banco de dados, resultando em 9 estudos duplicados. A variável "data do parecer" foi utilizada para extrair o ano de cada estudo.

Na segunda etapa, foi realizada uma busca na internet a partir da variável "nome do CEP" para classificar os estudos como "públicos" ou "privados". Estudos realizados em mais de uma instituição, sendo uma pública e outra privada, foram classificados como "público e privado".

Na terceira etapa, foram filtrados todos os estudos aprovados para realização das análises de estatística descritiva, medidas de tendência central e medidas de dispersão. Os dados foram apresentados em tabelas, gráficos e mapas de calor. Todas as análises foram realizadas com o auxílio de planilhas eletrônicas da Microsoft Excel versão 2020 e do software R versão 4.2.3

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão estão apresentados em forma de artigos científicos.

4.1. ARTIGO 1

RARE DISEASES, TRENDS AND CHALLENGES FOR SCIENTIFIC ADVANCES: A SNAPSHOT OF A DECADE OF RESEARCH IN BRAZIL

Artigo publicado no periódico **CONCILIUM.org**, ISSN: 0010-5236, classificado na época da publicação pelo Programa da CAPES como Qualis A2. DOI: 10.53660/CLM-4176-24T10

Versão aceita para publicação no idioma inglês.

Citação: de Oliveira Aquino F, da Silva RE, Novaes MRCG. Rare diseases, trends and challenges for scientific advances: a snapshot of a decade of research in Brazil. **CLIUM.org**. 2024;24(19):126-144. DOI: 10.53660/CLM-4176-24T10

Fábio de Oliveira Aquino. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3447-4541> Universidade de Brasília, Brasil E-mail: foaquino@uol.com.br

Ricardo Eccard da Silva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2322-7163> Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil E-mail: ricardo.eccard@gmail.com

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-6017> Universidade de Brasília, Brasil E-mail: ritanovaes2@gmail.com

ABSTRACT

Brazil is home to around 13 million rare disease patients, which represents a significant challenge for biomedical research and public health. This descriptive and exploratory study analyzed research protocols on rare diseases submitted to *Plataforma Brasil* between 2013 and 2023, with the aim of identifying trends, challenges and opportunities for scientific progress in this area. The research evaluated variables such as the number of studies submitted and approved, sample characteristics, type of study, experimental design, research phase, participation in international networks, and epidemiological data (ICD). The results indicate a substantial increase in the number of protocols submitted over the period analyzed, with an average approval rate of 87.26%. Most of the studies were conducted in public institutions, highlighting the fundamental role of the public sector in rare disease research in Brazil. These findings suggest a growing investment and interest in research in this area, which could boost the development of new therapies and interventions, as well as supporting the formulation of more effective public policies to meet the needs of patients with rare diseases.

Key words: Rare Diseases; Database; Clinical Trial; Public Policy.

INTRODUCTION

According to the World Health Organization (WHO), in Brazil, a disease is considered rare when it affects up to 65 people in every 100,000 individuals, i.e. 1.3 cases for every 2,000 people (Brasil, 2014). Rare diseases are largely genetic in origin, involving one or more genes or chromosomal abnormalities, manifesting in childhood in around 75 per cent of cases; others are caused by infections (bacterial or viral), allergies or degenerative, proliferative or toxic processes (chemicals, radiation) (Brasil, [2024]b).

It is estimated that, globally, more than 400 million people live with a rare disease, totaling around 5 to 6% of the world's population, with approximately 7,000 different conditions indicated. In Brazil, around 13 million citizens have rare diseases, according to data from the Ministry of Health (MS) (Brasil, [2024]a).

The field of rare diseases suffers from a huge lack of medical and scientific knowledge. Although there are no specific treatments for many rare diseases, there is adequate care with the aim of improving the quality of life and prolong the survival of those living with this condition (Raras, [2024]).

Research into rare diseases plays a fundamental role in advancing health technologies and improving the health conditions of the population. In Brazil, clinical research is regulated by government bodies and specific legislation. The National Health Surveillance Agency (ANVISA) (Brasil, [2024]c), for example, regulates clinical trials whose results will be used to subsidise the registration of medicines or medical devices; it also conducts inspections to verify adherence to Good Clinical Practices. The National Research Ethics Commission (CONEP) (Brasil, [2024]d), on the other hand, works closely with the Research Ethics Committees (CEPs) in the process of reviewing and approving research protocols involving human subjects before they are carried out and supervising them during and after the conclusion of the study, with a view to protecting research participants.

Given the above, the relevance of this study is due not only to the growing numbers of diagnosis of new rare diseases, but also to the urgency of developing effective, safe treatments and comprehensive care for patients with rare diseases. Understanding the trends and challenges of rare disease research can foster collaboration between institutions, optimise resources, target public and private funding sources and promote a more integrated and effective approach to the treatment and management of these conditions.

OBJECTIVE

The aim of this study was to analyse and characterise the research protocols on rare

diseases in Brazil submitted via the Brazil Platform (PB) to the 898 CEPs (CEP/CONEP System) in the period 2013-2023, in terms of the number of studies submitted and approved, sample size, type of study, design, phase, international study, ICD (International Classification of Diseases) code, ICD description, proposing region, sponsor, among other developments.

METHOD

Study pattern

A retrospective and exploratory descriptive study was carried out by reviewing data and information on research carried out on rare diseases and submitted to the 898 CEPs in Brazil, registered via PB, the CONEP database, National Health Council (CNS), from January 2013 to December 2023.

Data

The CEP/CONEP system was set up in 1996 to carry out ethical analyses of research projects involving human subjects in Brazil, by means of resolutions and regulations issued by the CNS, which is linked to the Ministry of Health. It is made up of CONEP and the 898 CEPs in Brazil. Ethical analyses are sent to the CEP/CONEP system via a tool called Plataforma Brasil (Brasil, [2024]d).

The BP is a national, publicly accessible, digital and unified database of research records involving human beings for the entire CEP/CONEP System, which allows research to be monitored at its different stages, from submission to final approval by the CEP and CONEP. When necessary, PB makes it possible to monitor the field phase, send partial reports and final research reports (when completed). The system allows transparency of work and access to public data on research submitted by society in general.

The data from the research protocols on rare diseases submitted to PB in the period 2013-2023 was provided by the Data, Technology and Innovation Management Centre (NDTI) of the Department of Science and Technology (DECIT) of the Ministry of Health, which is responsible for managing the Plataforma Brasil tool, after documented authorisation from the person responsible for the service and a commitment from the researchers to guarantee the secrecy and confidentiality of the data in accordance with current CNS regulations (Brasil, 2012).

Data collection for this survey followed the following criteria: Brazilian Platform and Clinical Trials >> Public tab >> Consultations>> Consult Research Projects>> Search for research projects>> Research Project Title>> “rare disease and rare diseases”. In addition, the

projects listed had to include the expression ‘rare disease’ in at least one of the fields: Public Title, Introduction and Methodology. The period considered for data collection was from January 2013 to December 2023 and the variables defined for the research were: date of submission to the platforms, public title of the study, sample size, UF of origin of the institution, type of study, study design, disease researched, ICD-10 of the diseases and experimental drug.

Within the database search, research protocols (studies) related to ‘Rare Diseases’ using the following categories were considered: OP (Original Projects); date of the opinion between 01/01/2013 and 31/12/2023; status of the opinion (approved, not approved and pending); CAAE number (Certificate of Submission for Ethical Appraisal -numbering generated to identify the research project that comes up for ethical appraisal in the CEP/CONEP System); public title; proposed methodology; sample size; type of study; phase of the study; country of origin of the study (international/national); type of descriptor (general and specific); ICD code; description of the ICD; proposing institution; state of origin of the proposing institution; Brazilian geographical region of the proposing institution; type of sponsor (public or private).

STATISTICAL DATA ANALYSIS

Was structured in three stages:

- 1) Data organisation-the following variables were selected: opinion date, opinion status, CAAE, CEP name, sample size, type of study, type of design, phase, international study, type of descriptor, ICD code, ICD description, proposing region and sponsor; using the CAAE code, which is unique for each study, duplicates in the database were eliminated, resulting in the identification of nine duplicate studies. In addition, the year of each study was extracted from the ‘date of opinion’ variable;
- 2) Classification of the studies -a search was carried out using the variable ‘name of the REC’ to classify the studies as ‘public’ or ‘private’; it is worth noting that some studies were conducted in more than one institution, one of which was public and the other private; in these cases, the studies were classified as ‘public and private’; and
- 3) Statistical analysis -the approved studies were selected and descriptive statistics, measures of central tendency and measures of dispersion were analysed. The data was presented in tables, graphs and heat maps. All analyses were carried out using Microsoft Excel spreadsheets version 2020 and R software version 4.2.3 (The R Project for [...], [2024].).

RESULTS

A total of 1,500 research protocols on rare diseases from 2013-2023 were analysed. Initially, the data was processed to eliminate all duplicates present in the dataframe, using the CAAE code as a reference. This procedure resulted in the identification of 9 duplicate studies among the 1500 found in the search. In the subsequent stage, the 1491 unique studies were classified as coming from public or private institutions, according to the origin of the proposing institution. In the last phase of data processing, only studies with an approved opinion were selected. Thus, 1301 studies (87.26%) were classified as approved, 38 (2.55%) as not approved and 152 (10.19%) as pending (see table 1).

Table 1 - Descriptive statistics of opinion of the studies, period 2013-2023.

Situation	Absolute freq.	%
Approved	1301	87,26
Not approved	38	2,55
Pending	152	10,19

Source: developed in-house

A descriptive statistical analysis was also carried out on the sample sizes of the studies included in the dataset. The average sample size of the studies was 153 individuals, with a standard deviation of 817.03. In addition, other statistical parameters were calculated, such as the median ($n = 22$), the minimum value ($n = 0$) and the maximum value ($n = 20,000$) (see table 2).

Table 2 - Descriptive statistics for the sample size variable of studies from 2013 to 2023

Statistic	Sample size
Average	153,00
Median	22,00
Standard deviation	817,03
Minimum	0,00
Maximum	20000,00

Source: developed in-house

Over the period 2013-2023, there was a significant increase in the number of studies related to rare diseases in Brazil. In 2013, 58 studies were registered, representing

4.46 per cent of the total; in contrast, 2023 had the highest number of studies, with 176 registrations, corresponding to 13.53 per cent (see illustration 1 and table 3).

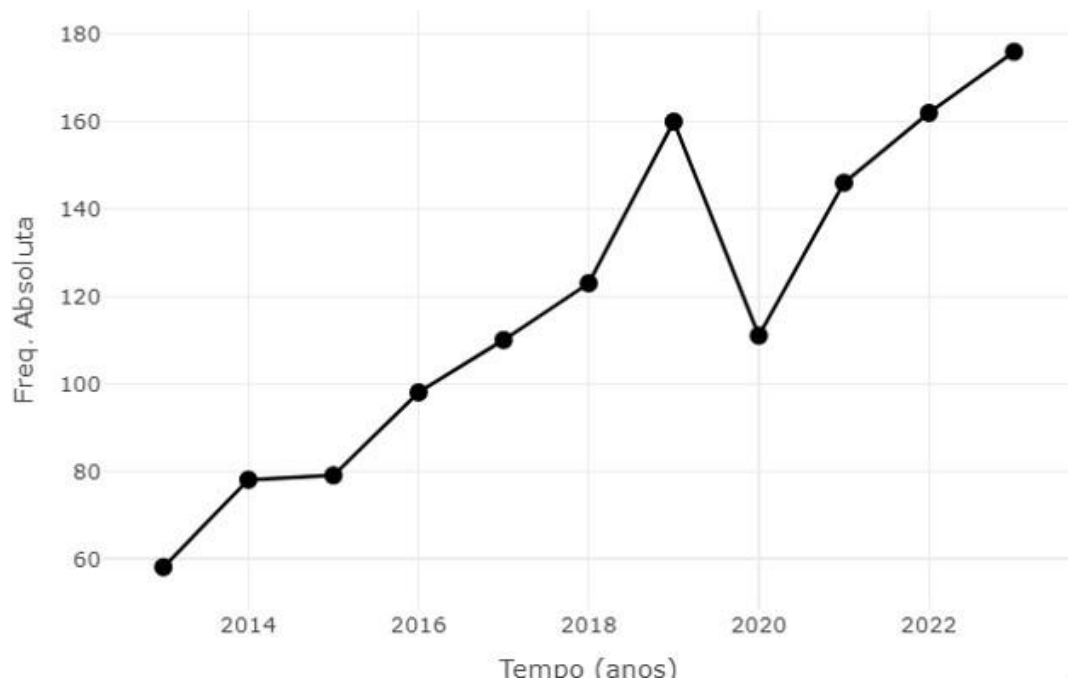


Figure 1 - Number of studies related to rare diseases approved in the period 2013-2023.
Source: Brasil (2023)

It can be seen that over the 2013-2019 period, there was an increasing number of studies, ranging from 58 (4.46%) in 2013 to 160 (12.30%) in 2019. However, in the 2020-2021 period, there was a decrease in the number of studies related to rare diseases (see table 3), which increased again in the 2022-2023 period, when it reached 176 studies for the year.

Table 3 - Number of studies related to rare diseases in the period 2013-2023

(continue)

Year	Approved studies
2013	58 (4,46%)
2014	78 (6,00%)
2015	79 (6,07%)
2016	98 (7,53%)
2017	110 (8,46%)
2018	123 (9,45%)
2019	160 (12,30%)

Table 3 - Number of studies related to rare diseases in the period 2013-2023

(conclusion)

year	Approved studies
2020	111 (8,53%)
2021	146 (11,22%)
2022	162 (12,45%)
2023	176 (13,53%)

Source: developed in-house

In order to obtain a comprehensive view of studies on rare diseases in Brazil, a descriptive statistical analysis of the variables of interest was carried out (see table 04).

Table 4 - Descriptive statistics of the variables of interest related to rare disease studies in Brazil in the period 2013-2023

(continue)

Variable\Statistic	Absolute freq.	%
Type of study		
Multicentric	101	7,76
Unicentric	1200	92,24
Type of pattern\design		
Experimental intervention	159	12,22
Observational	1142	87,78
Study phase		
phase 1	31	19,50
phase 2	11	6,92
phase 3	35	22,01
phase 4	8	5,03
phase 1/2	4	2,52
phase 2/3	6	3,77
others	48	30,19
No classification	16	10,06
International study		
No	1216	93,47
Yes	85	6,53

Table 4 - Descriptive statistics of the variables of interest related to rare disease studies in Brazil in the period 2013-2023

(continue)		
Variable\Statistic	Absolute freq.	%
Origin		
Public	883	67,87
Private	401	30,82
Public\Private	17	1,31
Type of descriptor		
general	666	51,19
specific	635	48,81
Region		
North	47	3,61
Northeast	256	19,68
Central-west	61	4,69
Southeast	719	55,27
South	218	16,76
Federal unit (state)		
AC Acre	3	0,23
AL Alagoas	11	0,85
AM Amazonas	12	0,92
AP Amapa	2	0,15
BA Bahia	49	3,77
CE Ceara	48	3,69
DF Distrito Federal	33	2,54
ES Espirito Santo	32	2,46
GO Goais	19	1,46
MA Maranhao	9	0,69
MG Minas Gerais	87	6,69
MS Mato Grosso do Sul	5	0,38
MT Mato Grosso	4	0,31
PA Para	27	2,08
PB Paraiba	38	2,92
PE Pernambuco	80	6,15

Table 4 - Descriptive statistics of the variables of interest related to rare disease studies in Brazil in the period 2013-2023

Variable\Statistic	Absolute freq.	(conclusion)
		%
PI Piauí	5	0,38
PR Parana	90	6,92
RJ Rio do Janeiro	134	10,30
RN Rio Grande do Norte	5	0,38
RO Rondonia	1	0,08
RS Rio Grande do Sul	92	7,07
SC Santa Catarina	36	2,77
SE Sergipe	11	0,85
SP Sao Paulo	466	35,82
TO Tocantins	2	0,15
RR Roraima	0	0,00

Where: AC – Acre; AL – Alagoas; AM – Amazonas; AP – Amapá; BA – Bahia; CE – Ceará; DF – Distrito Federal; ES – Espírito Santo; GO – Goiás; MA – Maranhão; MG – Minas Gerais; MS – Mato Grosso do Sul; MT – Mato Grosso; PA – Pará; PB – Paraíba; PE – Pernambuco; PI – Piauí; PR – Paraná; RN – Rio Grande do Norte; RO – Rondônia; RS – Rio Grande do Sul; SC – Santa Catarina; SE – Sergipe; SP – São Paulo; TO – Tocantins; e, RR – Roraima.

Source: developed in-house

In order to screen and understand possible relationships between the specific characteristics of the studies, a comparative descriptive analysis was carried out between the categories of variables (see table 5). In addition, all the variables of interest mentioned above were also analysed over the years 2013 to 2023 (see table 6).

Table 5 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest related to each other, to the Federative Units and Regions of Brazil in the period 2013-2023

(continue)

Variáveis	Tipo de Estudo		Tipo de Desenho		Estudo Internacional		Origem		
	Unicêntrico	Multicêntrico	Intervenção/ Experimental	Observacional	Não	Sim	Pública	Privada	Pública/ Privada
Tipo de Estudo									
Multicêntrico	-	-	40 (25,16%)	61 (5,34%)	49 (4,03%)	52 (61,18%)	85 (9,63%)	16 (3,99%)	0 (0,00%)
Unicêntrico	-	-	119 (74,84%)	1081 (94,66%)	1167 (95,97%)	33 (38,82%)	798 (90,37%)	385 (96,01%)	17 (100,00%)
Tipo de Desenho									
Intervenção/ Experimental	119 (9,92%)	40 (39,60%)	-	-	116 (9,54%)	43 (50,59%)	119 (13,48%)	40 (9,98%)	0 (0,00%)
Observacional	1081 (90,08%)	61 (60,40%)	-	-	1100 (90,46%)	42 (49,41%)	764 (86,52%)	361 (90,02%)	17 (100,00%)
Fase do estudo									
Fase 1	31 (26,05%)	0 (0,00%)	31 (19,50%)	-	30 (25,86%)	1 (2,33%)	15 (12,61%)	16 (40,00%)	0 (0,00%)
Fase 2	7 (5,88%)	4 (10,00%)	11 (6,92%)	-	9 (7,76%)	2 (4,65%)	7 (5,88%)	4 (10,00%)	0 (0,00%)
Fase 3	11 (9,24%)	24 (60,00%)	35 (22,01%)	-	8 (6,90%)	27 (62,79%)	32 (26,89%)	3 (7,50%)	0 (0,00%)
Fase 4	4 (3,36%)	4 (10,00%)	8 (5,03%)	-	5 (4,31%)	3 (6,98%)	7 (5,88%)	1 (2,50%)	0 (0,00%)
Fase 1/2	3 (2,52%)	1 (2,50%)	4 (2,52%)	-	3 (2,59%)	1 (2,33%)	3 (2,52%)	1 (2,50%)	0 (0,00%)
Fase 2/3	3 (2,52%)	3 (7,50%)	6 (3,77%)	-	3 (2,59%)	3 (6,98%)	6 (5,04%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Outros	44 (36,97%)	4 (10,00%)	48 (30,19%)	-	42 (36,21%)	6 (13,95%)	37 (31,09%)	11 (27,50%)	0 (0,00%)
Sem classificação	16 (13,45%)	0 (0,00%)	16 (10,06%)	-	16 (13,79%)	0 (0,00%)	12 (10,08%)	4 (10,00%)	0 (0,00%)
Estudo Internacional									
Não	1167 (97,25%)	49 (48,51%)	116 (72,96%)	1100 (96,32%)	-	-	808 (91,51%)	391 (97,51%)	17 (100,00%)
Sim	33 (2,75%)	52 (51,49%)	43 (27,04%)	42 (3,68%)	-	-	75 (8,49%)	10 (2,49%)	0 (0,00%)
Origem									
Pública	798 (66,50%)	85 (84,16%)	119 (74,84%)	764 (66,90%)	808 (66,45%)	75 (88,24%)	-	-	-
Privada	385 (32,08%)	16 (15,84%)	40 (25,16%)	361 (31,61%)	391 (32,15%)	10 (11,76%)	-	-	-
Público/Privado	17 (1,42%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	17 (1,49%)	17 (1,40%)	0 (0,00%)	-	-	-

Table 5 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest related to each other, to the Federative Units and Regions of Brazil in the period 2013-2023
(continue)

Variáveis	Tipo de Estudo		Tipo de Desenho		Estudo Internacional		Origem		
	Unicêntrico	Multicêntrico	Intervenção/Experimental	Observacional	Não	Sim	Pública	Privada	Pública/Privada
Tipo de descritor									
Geral	618 (51,50%)	53 (52,48%)	79 (49,69%)	587 (51,40%)	621 (51,07%)	45 (52,94%)	447 (50,62%)	213 (53,12%)	6 (35,29%)
Específico	582 (48,50%)	48 (47,52%)	80 (50,31%)	555 (48,60%)	595 (48,93%)	40 (47,06%)	436 (49,38%)	188 (46,88%)	11 (64,71%)
Região									
Norte	47 (3,92%)	0 (0,00%)	3 (1,89%)	44 (3,85%)	46 (3,78%)	1 (1,18%)	43 (4,87%)	4 (1,00%)	0 (0,00%)
Nordeste	244 (20,33%)	12 (11,88%)	18 (11,32%)	238 (20,84%)	254 (20,89%)	2 (2,35%)	171 (19,37%)	84 (20,95%)	1 (5,88%)
Centro-Oeste	60 (5,00%)	1 (0,99%)	3 (1,89%)	58 (5,08%)	59 (4,85%)	2 (2,35%)	49 (5,55%)	11 (2,74%)	1 (5,88%)
Sudeste	651 (54,25%)	68 (67,33%)	101 (63,52%)	618 (54,12%)	665 (54,69%)	54 (63,53%)	486 (55,04%)	233 (58,10%)	0 (0,00%)
Sul	198 (16,50%)	20 (19,80%)	34 (21,38%)	184 (16,11%)	192 (15,79%)	26 (30,59%)	134 (15,18%)	69 (17,21%)	15 (88,24%)
UF									
AC	3 (0,25%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (0,26%)	3 (0,25%)	0 (0,00%)	3 (0,34%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
AL	11 (0,92%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	10 (0,88%)	11 (0,90%)	0 (0,00%)	7 (0,79%)	4 (1,00%)	0 (0,00%)
AM	12 (1%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	11 (0,96%)	11 (0,90%)	1 (1,18%)	11 (1,25%)	1 (0,25%)	0 (0,00%)
AP	2 (0,17%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	1 (0,09%)	2 (0,16%)	0 (0,00%)	2 (0,23%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
BA	45 (3,75%)	4 (3,96%)	4 (2,52%)	45 (3,94%)	47 (3,87%)	2 (2,35%)	33 (3,74%)	15 (3,74%)	1 (5,88%)
CE	44 (3,67%)	4 (3,96%)	6 (3,77%)	42 (3,68%)	48 (3,95%)	0 (0,00%)	34 (3,85%)	14 (3,49%)	0 (0,00%)
DF	32 (2,67%)	1 (0,99%)	1 (0,63%)	32 (2,8%)	31 (2,55%)	2 (2,35%)	26 (2,94%)	6 (1,50%)	1 (5,88%)
ES	32 (2,67%)	0 (0,00%)	4 (2,52%)	28 (2,45%)	32 (2,63%)	0 (0,00%)	13 (1,47%)	19 (4,74%)	0 (0,00%)
GO	19 (1,58%)	0 (0,00%)	2 (1,26%)	17 (1,49%)	19 (1,56%)	0 (0,00%)	15 (1,7%)	4 (1,00%)	0 (0,00%)
MA	9 (0,75%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	9 (0,79%)	9 (0,74%)	0 (0,00%)	7 (0,79%)	2 (0,50%)	0 (0,00%)
MG	82 (6,83%)	5 (4,95%)	4 (2,52%)	83 (7,27%)	83 (6,83%)	4 (4,71%)	46 (5,21%)	41 (10,22%)	0 (0,00%)
MS	5 (0,42%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (0,44%)	5 (0,41%)	0 (0,00%)	5 (0,57%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
MT	4 (0,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (0,35%)	4 (0,33%)	0 (0,00%)	3 (0,34%)	1 (0,25%)	0 (0,00%)

Table 5 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest related to each other, to the Federative Units and Regions of Brazil in the period 2013-2023
(conclusion)

Variáveis	Tipo de Estudo		Tipo de Desenho		Estudo Internacional		Origem		
	Unicêntrico	Multicêntrico	Intervenção/Experimental	Observacional	Não	Sim	Pública	Privada	Pública/Privada
UF									
PA	27 (2,25%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	26 (2,28%)	27 (2,22%)	0 (0,00%)	24 (2,72%)	3 (0,75%)	0 (0,00%)
PB	38 (3,17%)	0 (0,00%)	3 (1,89%)	35 (3,06%)	38 (3,12%)	0 (0,00%)	25 (2,83%)	13 (3,24%)	0 (0,00%)
PE	78 (6,5%)	2 (1,98%)	3 (1,89%)	77 (6,74%)	80 (6,58%)	0 (0,00%)	49 (5,55%)	31 (7,73%)	0 (0,00%)
PI	5 (0,42%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (0,44%)	5 (0,41%)	0 (0,00%)	3 (0,34%)	2 (0,50%)	0 (0,00%)
PR	89 (7,42%)	1 (0,99%)	6 (3,77%)	84 (7,36%)	87 (7,15%)	3 (3,53%)	42 (4,76%)	33 (8,23%)	15 (88,24%)
RJ	126 (10,5%)	8 (7,92%)	26 (16,35%)	123 (10,77%)	128 (10,53%)	6 (7,06%)	110 (12,46%)	24 (5,99%)	0 (0,00%)
RN	4 (0,33%)	1 (0,99%)	1 (0,63%)	4 (0,35%)	5 (0,41%)	0 (0,00%)	4 (0,45%)	1 (0,25%)	0 (0,00%)
RO	1 (0,08%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,09%)	1 (0,08%)	0 (0,00%)	1 (0,11%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
RS	73 (6,08%)	19 (18,81%)	26 (16,35%)	66 (5,78%)	70 (5,76%)	22 (25,88%)	68 (7,7%)	24 (5,99%)	0 (0,00%)
SC	36 (3%)	0 (0,00%)	2 (1,26%)	34 (2,98%)	35 (2,88%)	1 (1,18%)	24 (2,72%)	12 (2,99%)	0 (0,00%)
SE	10 (0,83%)	1 (0,99%)	0 (0,00%)	11 (0,96%)	11 (0,9%)	0 (0,00%)	9 (1,02%)	2 (0,50%)	0 (0,00%)
SP	411 (34,25%)	55 (54,46%)	82 (51,57%)	384 (33,63%)	422 (34,70%)	44 (51,76%)	317 (35,9%)	149 (37,16%)	0 (0,00%)
TO	2 (0,17%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (0,18%)	2 (0,16%)	0 (0,00%)	2 (0,23%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
RR	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Source: developed in-house

Table 6 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest versus time – period 2013-2023

(continue)

Variáveis	Categoria/anos	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Tipo de Estudos	Unicêntrico	9 (15,52%)	2 (2,56%)	9 (11,39%)	7 (7,14%)	4 (3,64%)	5 (4,07%)	15 (9,38%)	6 (5,41%)	15 (10,27%)	15 (9,26%)	14 (7,95%)
	Multicêntrico	49 (84,48%)	76 (97,44%)	70 (88,61%)	91 (92,86%)	106 (96,36%)	118 (95,93%)	145 (90,63%)	105 (94,59%)	131 (89,73%)	147 (90,74%)	162 (92,05%)
Tipo de Desenho	Intervenção/Experimental	10 (17,24%)	17 (21,79%)	15 (18,99%)	16 (16,33%)	11 (10%)	12 (9,76%)	19 (11,88%)	10 (9,01%)	16 (10,96%)	15 (9,26%)	18 (10,23%)
	Observacional	48 (82,76%)	61 (78,21%)	64 (81,01%)	82 (83,67%)	99 (90%)	111 (90,24%)	141 (88,13%)	101 (90,99%)	130 (89,04%)	147 (90,74%)	158 (89,77%)
Fase do Estudo	Fase 1	2 (3,45%)	1 (1,28%)	3 (3,8%)	3 (3,06%)	3 (2,73%)	2 (1,63%)	8 (5%)	2 (1,8%)	1 (0,68%)	4 (2,47%)	2 (1,14%)
	Fase 2	0 (0%)	1 (1,28%)	1 (1,27%)	1 (1,02%)	1 (0,91%)	2 (1,63%)	1 (0,63%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,62%)	3 (1,7%)
	Fase 3	5 (8,62%)	3 (3,85%)	4 (5,06%)	1 (1,02%)	0 (0%)	1 (0,81%)	5 (3,13%)	3 (2,7%)	6 (4,11%)	4 (2,47%)	3 (1,7%)
	Fase 4	0 (0%)	1 (1,28%)	0 (0%)	1 (1,02%)	1 (0,91%)	0 (0%)	1 (0,63%)	0 (0%)	3 (2,05%)	1 (0,62%)	0 (0%)
	Fase 1/2	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,53%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,81%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Fase 2/3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,81%)	0 (0%)	1 (0,9%)	2 (1,37%)	0 (0%)	2 (1,14%)
	Outros	2 (3,45%)	5 (6,41%)	5 (6,33%)	8 (8,16%)	4 (3,64%)	3 (2,44%)	4 (2,5%)	3 (2,7%)	2 (1,37%)	5 (3,09%)	7 (3,98%)
	Sem classificação	1 (1,72%)	6 (7,69%)	0 (0%)	2 (2,04%)	2 (1,82%)	2 (1,63%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,37%)	0 (0%)	1 (0,57%)
Estudo Internacional	Não	54 (93,1%)	72 (92,31%)	71 (89,87%)	93 (94,9%)	110 (100%)	117 (95,12%)	152 (95%)	104 (93,69%)	136 (93,15%)	148 (91,36%)	159 (90,34%)
	Sim	4 (6,9%)	6 (7,69%)	8 (10,13%)	5 (5,1%)	0 (0%)	6 (4,88%)	8 (5%)	7 (6,31%)	10 (6,85%)	14 (8,64%)	17 (9,66%)
Origem	Pública	39 (67,24%)	53 (67,95%)	54 (68,35%)	71 (72,45%)	71 (64,55%)	89 (72,36%)	105 (65,63%)	75 (67,57%)	101 (69,18%)	101 (62,35%)	124 (70,45%)
	Privada	16 (27,59%)	25 (32,05%)	23 (29,11%)	27 (27,55%)	37 (33,64%)	34 (27,64%)	55 (34,38%)	35 (31,53%)	44 (30,14%)	58 (35,8%)	47 (26,7%)
	Pública/Privado	3 (5,17%)	0 (0%)	2 (2,53%)	0 (0%)	2 (1,82%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (0,68%)	3 (1,85%)	5 (2,84%)
Tipo de descritor	Geral	28 (48,28%)	38 (48,72%)	38 (48,1%)	51 (52,04%)	61 (55,45%)	64 (52,03%)	80 (50%)	57 (51,35%)	79 (54,11%)	70 (43,21%)	100 (56,82%)
	Específico	30 (51,72%)	40 (51,28%)	41 (51,9%)	47 (47,96%)	49 (44,55%)	59 (47,97%)	80 (50%)	54 (48,65%)	67 (45,89%)	92 (56,79%)	76 (43,18%)

Table 6 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest versus time – period 2013-2023

(continue)

Variáveis	Categoria/anos	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Região	Norte	3 (5,17%)	4 (5,13%)	3 (3,8%)	2 (2,04%)	2 (1,82%)	7 (5,69%)	9 (5,63%)	4 (3,6%)	3 (2,05%)	6 (3,7%)	4 (2,27%)
	Nordeste	7 (12,07%)	15 (19,23%)	9 (11,39%)	27 (27,55%)	21 (19,09%)	25 (20,33%)	39 (24,38%)	21 (18,92%)	26 (17,81%)	27 (16,67%)	39 (22,16%)
	Centro-Oeste	2 (3,45%)	2 (2,56%)	5 (6,33%)	3 (3,06%)	5 (4,55%)	4 (3,25%)	7 (4,38%)	7 (6,31%)	8 (5,48%)	6 (3,7%)	12 (6,82%)
	Sudeste	36 (62,07%)	41 (52,56%)	46 (58,23%)	56 (57,14%)	59 (53,64%)	70 (56,91%)	82 (51,25%)	62 (55,86%)	82 (56,16%)	92 (56,79%)	93 (52,84%)
	Sul	10 (17,24%)	16 (20,51%)	16 (20,25%)	10 (10,2%)	23 (20,91%)	17 (13,82%)	23 (14,38%)	17 (15,32%)	27 (18,49%)	31 (19,14%)	28 (15,91%)
UF	AC	1 (1,72%)	1 (1,28%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,91%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	AL	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,27%)	2 (2,04%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,5%)	1 (0,9%)	2 (1,37%)	1 (0,62%)	0 (0%)
	AM	1 (1,72%)	1 (1,28%)	2 (2,53%)	0 (0%)	1 (0,91%)	1 (0,81%)	2 (1,25%)	1 (0,9%)	0 (0%)	2 (1,23%)	1 (0,57%)
	AP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,81%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,57%)
	BA	0 (0%)	6 (7,69%)	3 (3,8%)	6 (6,12%)	6 (5,45%)	5 (4,07%)	4 (2,5%)	3 (2,7%)	3 (2,05%)	6 (3,7%)	7 (3,98%)
	CE	0 (0%)	3 (3,85%)	2 (2,53%)	6 (6,12%)	5 (4,55%)	2 (1,63%)	9 (5,63%)	4 (3,6%)	5 (3,42%)	6 (3,7%)	6 (3,41%)
	DF	1 (1,72%)	1 (1,28%)	3 (3,8%)	2 (2,04%)	2 (1,82%)	1 (0,81%)	3 (1,88%)	5 (4,5%)	3 (2,05%)	4 (2,47%)	8 (4,55%)
	ES	1 (1,72%)	1 (1,28%)	1 (1,27%)	3 (3,06%)	0 (0%)	2 (1,63%)	6 (3,75%)	4 (3,6%)	5 (3,42%)	5 (3,09%)	4 (2,27%)
	GO	1 (1,72%)	0 (0%)	2 (2,53%)	0 (0%)	3 (2,73%)	2 (1,63%)	3 (1,88%)	1 (0,9%)	4 (2,74%)	1 (0,62%)	2 (1,14%)
	MA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,04%)	0 (0%)	1 (0,81%)	0 (0%)	1 (0,9%)	2 (1,37%)	0 (0%)	3 (1,7%)
	MG	6 (10,34%)	7 (8,97%)	3 (3,8%)	9 (9,18%)	7 (6,36%)	6 (4,88%)	6 (3,75%)	5 (4,5%)	13 (8,9%)	12 (7,41%)	13 (7,39%)
	MS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,02%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,62%)	2 (1,14%)
	MT	0 (0%)	1 (1,28%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,81%)	1 (0,63%)	0 (0%)	1 (0,68%)	0 (0%)	0 (0%)
	PA	1 (1,72%)	2 (2,56%)	1 (1,27%)	2 (2,04%)	0 (0%)	5 (4,07%)	6 (3,75%)	2 (1,8%)	3 (2,05%)	3 (1,85%)	2 (1,14%)
	PB	3 (5,17%)	3 (3,85%)	0 (0%)	2 (2,04%)	1 (0,91%)	6 (4,88%)	12 (7,5%)	5 (4,5%)	3 (2,05%)	1 (0,62%)	2 (1,14%)
	PE	3 (5,17%)	3 (3,85%)	2 (2,53%)	7 (7,14%)	6 (5,45%)	8 (6,5%)	8 (5%)	5 (4,5%)	10 (6,85%)	11 (6,79%)	17 (9,66%)
	PI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,91%)	1 (0,81%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,62%)	1 (0,57%)
	PR	5 (8,62%)	6 (7,69%)	5 (6,33%)	3 (3,06%)	9 (8,18%)	7 (5,69%)	11 (6,88%)	8 (7,21%)	8 (5,48%)	14 (8,64%)	14 (7,95%)
	RJ	6 (10,34%)	4 (5,13%)	7 (8,86%)	12 (12,24%)	8 (7,27%)	19 (15,45%)	8 (5%)	11 (9,91%)	15 (10,27%)	22 (13,58%)	22 (12,5%)

Table 6 - Descriptive/comparative statistics of the variables of interest versus time – period 2013-2023

(conclusion)

Variáveis	Categorias/anos	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
UF	RN	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,27%)	0 (0%)	2 (1,82%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,62%)	1 (0,57%)
	RO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,63%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	RS	4 (6,9%)	9 (11,54%)	11 (13,92%)	4 (4,08%)	9 (8,18%)	9 (7,32%)	11 (6,88%)	7 (6,31%)	11 (7,53%)	11 (6,79%)	6 (3,41%)
	SC	1 (1,72%)	1 (1,28%)	0 (0%)	3 (3,06%)	5 (4,55%)	1 (0,81%)	1 (0,63%)	2 (1,8%)	8 (5,48%)	6 (3,7%)	8 (4,55%)
	SE	1 (1,72%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,04%)	0 (0%)	2 (1,63%)	2 (1,25%)	1 (0,9%)	1 (0,68%)	0 (0%)	2 (1,14%)
	SP	23 (39,66%)	29 (37,18%)	35 (44,3%)	32 (32,65%)	44 (40%)	43 (34,96%)	62 (38,75%)	42 (37,84%)	49 (33,56%)	53 (32,72%)	54 (30,68%)
	TO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,62%)	0 (0%)
	RR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total		58 (100,00%)	78 (100,00%)	79 (100,00%)	98 (100,00%)	110 (100,00%)	123 (100,00%)	160 (100,00%)	111 (100,00%)	146 (100,00%)	162 (100,00%)	176 (100,00%)

Source: developed in-house

DISCUSSION

For a more comprehensive discussion and comparison with other studies dealing with similar data and objectives, an extensive literature review was carried out. However, no studies were found that used data from Brazil, and that were dedicated to this topic, which provides this work with a somewhat ‘pioneering’ and significant character in understanding the profile of research into rare diseases in the country.

A comparative analysis between the data from the study by Santoro et al. (2015) and the data collected in Brazil reveals a significant and evolving panorama in the field of rare diseases, highlighting both similarities and differences in research approaches between the European Union and Brazil. The study by Santoro et al. (2015) was based on a questionnaire applied to 220 rare disease registries (RDRs) active in Europe as part of the EPIRARE project, which aims to create consensus and synergies for the development of a European platform for rare disease registry. This study includes three main RDR typologies: Public Health Registries, which focus on epidemiological research and surveillance; Clinical Research and Genetics Registries, which address the genotype-phenotype splendour; and Treatment Registries, dedicated to the evaluation and monitoring of therapeutic interventions. The analysis of the data found emphasised the importance of interoperability between RDRs, which is essential for optimising patient recruitment and treatment validation, as well as enabling more robust epidemiological estimates.

As seen in this work; data on research into rare diseases in Brazil, obtained between 2013 and 2023, shows a notable increase in the number of studies, from 58 in 2013 to 176 in 2023. This increase reflects a growing recognition of the importance of study into rare diseases, which affect between 7 and 13 million Brazilians. The approval of 87.26 per cent of the 1,491 studies detailed suggests a favourable environment for research, although a decline in the number of studies was observed during the critical phase of the COVID-19 pandemic, indicating that external factors can impact scientific production.

The predominance of single-centre studies (92.24%) and the low proportion of multicentre studies (7.76%) in Brazil indicates a significant opportunity to expand collaboration between institutions and diversify the types of research done. This reality contrasts with the diversity observed in European registries, which seek to integrate different profiles and informational requirements or needs. Furthermore, the majority of Brazilian studies are carried out at public institutions (67.87%), which may reflect a prioritisation of funding aimed at integrating data into broader health policies.

While the study by Santoro et al. (2015) provides an analytical framework for

understanding RDRs in Europe, the Brazilian data reveals a rapidly evolving scenario with the potential to strengthen rare disease research. The interconnection between EU registries and Brazilian studies can promote fruitful collaborations, contributing to the development of new therapies and interventions that meet the differing needs of a diverse population affected by rare diseases.

Thus, the data shows weak points that need to be strengthened, such as the low proportion of multicentre studies (7.76%), which indicates a restriction in collaboration between institutions - that can limit the generalisability of the results and the scope of the proposed interventions; plus, the predominance of observational studies suggests a lack of more specific clinical trials - fundamental for validating new therapies and disciplines. The identification of research gaps and the predominance of observational studies in Brazil also suggest the need for greater investment in clinical trials, in line with the search for harmonisation and data sharing by European facilities in general.

CONCLUSION

Research and development efforts into rare diseases, which are marginalised in terms of financial and technological incentives plus scientific research, are focused only on those that affect a considerable number of patients, resulting in the development and approval of orphan drugs to improve patients' quality of life and health. However, as well as covering a small fraction of the different types of rare diseases that exist, the cost limits their access to treatment (Rodriguez-Monguio; Spargo; Seoane-Vazquez, 2017).

The results of the survey on the profile of studies related to rare diseases in Brazil, covering the period 2013-2023, provided a substantial contribution to understanding and advancing this topic. The evidence that rare diseases significantly impact the quality of life of patients and their families emphasises the urgency of investing in research that not only deepens knowledge about these conditions, but also promotes the development of new technologies and effective treatments.

Analysing the data reveals an intrinsic visibility between the volume of studies carried out and the growing visibility of rare diseases in Brazil, the increase in the number of research studies over the years, culminating in a peak in 2023; which can possibly be interpreted as a reflection of the increase in public knowledge and/or interest, and government support, evidenced by the implementation of specific policies for these diseases. In addition, the data suggests that, despite the challenges posed by the interruption of study submissions during the novel coronavirus pandemic, the scientific community in rare diseases in Brazil is adapting and

expanding, with positive post- pandemic indicators.

The integration of research and public policies can result in a virtuous cycle that not only improves knowledge about these diseases, but also fosters inclusion and support for patients, contributing to a more holistic and effective approach to the management of rare diseases.

In conclusion, the results of rare disease research in Brazil not only emphasise the importance of the topic, but also offer a clear path for the future. Although there are challenges to be faced, such as the need for increased collaboration and diversification of the types of studies done, an upward trajectory in rare disease research is an optimistic sign. With the continued commitment of all those involved - government, research institutions, healthcare professionals and patient organisations - it is possible to transform the reality of millions of Brazilians affected by these conditions into something more favourable. The expectation that clinical research and public policies will align to provide better treatments and quality of life for patients with rare diseases is a goal that must be pursued with determination and innovation.

REFERENCES

BRASIL. Health ministry. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, [2024]c. Available at: <https://www.gov.br/Anvisa/pt-br>. Accessed on: 23 jul. 2024.

BRASIL. Health ministry. Brasília, DF, [2024]a. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Accessed on: 23 jul. 2024.

BRASIL. Health ministry. Composição: Atenção Especializada à Saúde: doenças raras. Brasília, DF, [2024]b. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>. Accessed on: 23 jul. 2024.

BRASIL. Health ministry. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Brasília, DF, [2024]d. Available at: <https://conselho.saude.gov.br/comissoes-cns/conep/>. Accessed on: 23 jul. 2024.

BRASIL. Health ministry. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília, DF, 2012. Available at: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Accessed on: 23 jul. 2024.

BRASIL. Health ministry. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS**: Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014. Brasília, DF: Health ministry, 2014. 41 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Plataforma Brasil**. Brasília, DF, 2023. Available at: <https://conselho.saude.gov.br/plataforma-brasil-conep?view=default>. Accessed on: 23 jul. 2024.

REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS – RARAS. [S. l.], [2024]. Available at: <https://raras.org.br/>. Accessed on: 23 jul. 2024.

RODRIGUEZ-MONGUIO, R.; SPARGO, T.; SEOANE-VAZQUEZ, E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 1, p.1-8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0551-7>. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312106852_Ethical_Imperatives_of_Timely_Access_to_Orphan_Drugs_Is_Possible_to_Reconcile_Economic_Incentives_and_Patients'_Health_Needs. Accessed on: 23 jul. 2024.

SANTORO, M.; COI, A.; DI PAOLA, M. L.; BIANUCCI, A. M.; GAINOTTI, S.; MOLLO, E.; TARÚSCIO, D. de; VITTOZZI, L.; BIANCHI, F. Classificação e caracterização dos registros de doenças raras: uma mineração de dados Abordagem. **Genômica em Saúde Pública**, [s. l.], v. 18, p. 113-122, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1159/000369993>.

THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING. [S. l.], [2024]. Available at: <https://> Accessed on: 23 jul. 2024.

4.2. ARTIGO 2

PUBLIC POLICIES AND PHARMACEUTICAL ASSISTANCE FOR RARE DISEASES: REGULATORY FRAMEWORKS IN BRAZIL, THE USA AND THE EU

Artigo submetido no periódico, Revista Ciência & Saúde Coletiva, ISSN: Versão impressa ISSN: 1413-8123 Versão on-line ISSN: 1678-4561, classificado na época da submissão do artigo pelo Programa da CAPES como Qualis A1.

Data: 30/09/2024

Versão submetida para publicação em inglês.

Citação: Aquino, F. de O.; Silva, R.E. da; Novaes, M.R.C.G. Public policies and pharmaceutical assistance for rare diseases: regulatory frameworks in Brazil, the USA and the EU.

Fábio de Oliveira Aquino¹¹, Ricardo Eccard da Silva¹², Maria Rita Carvalho Garbi Novaes¹³

¹¹ Faculty of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

¹² Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), Brasília, Brazil

¹³ Faculty of Health Sciences, University of Brasília (UnB), Brasília, Brazil

ABSTRACT

Rare diseases represent a significant challenge for public health worldwide, affecting millions of people. It is estimated that there are between 6,000 and 8,000 different types of rare diseases, 80% of which are genetic in origin and have a higher incidence in childhood. The aim was to analyze the regulatory models and public policies for rare diseases, with an emphasis on access to orphan drugs in Brazil, the United States and the European Union. A descriptive documentary study and systematic review was carried out, analyzing official documents issued in Brazil, the United States and the European Union between 2020 and 2024. Results and conclusion: Public policy challenges for rare diseases include accessibility, high drug costs, low health insurance coverage and inequalities in health systems. Brazil can benefit from successful practices observed in the United States and the European Union, such as public-private partnerships, tax incentives and the involvement of patient organizations. Comparative analysis can help develop strategies to improve Brazilian public policies, promoting better quality of life and access to orphan drugs for patients with rare diseases.

Keywords: Rare Diseases; Health Policy; Health Systems; Health Care; Access to Essential Medicines and Health Technologies.

INTRODUCTION

Rare diseases are a major challenge for global health, affecting many people. They present a wide range of signs and symptoms, often caused by genetic mutations, which can be hereditary or occur spontaneously. The definition of rare diseases varies between countries, but is generally based on epidemiological criteria.¹

Although rare, it is estimated that between 420 and 560 million people in the world have a rare condition, including around 13 million Brazilians.² In developed countries, approximately 30% of rare disease patients die in childhood, with around 25.7% of these diseases being fatal before the age of 5. Only around 37.5% of those affected manage to lead a normal life.³

In Brazil, rare diseases affect up to 65 people per 100,000 inhabitants. In the European Union, they affect less than 5 in 10,000 people, and in the USA, less than 200,000 individuals. There are between 6,000 and 8,000 types of rare diseases in the world, 80% of which are genetic in origin, with 75% manifesting in childhood. Other causes include infections, allergies and degenerative changes.⁴

The prevalence of a disease indicates its rarity and varies according to region. A rare disease in the US may not be rare in the EU. Economic emphasis can obscure the importance of clinical research. Investment in new treatments is limited due to the low prevalence. The global burden of rare diseases is measured by the disability-adjusted life year, reflecting the impact on health systems.^{5,6}

Rare diseases have high economic, social, emotional and family costs, as measured by the disability-adjusted life year. Public policies should consider these categories and the WHO recommendations. Ultra-rare diseases, with a prevalence of less than 1 per 50,000 people, are recognized informally in some countries. In Brazil, international indicators are used due to the lack of reliable national data.⁷

Due to limited knowledge about the genetic basis of certain diseases, diagnoses are often late, and disease variants can have different outcomes in each individual. Despite specific regulations in Europe, Brazil and the USA, there are still major challenges in treatment. Once drugs have been developed, cost-effective alternatives need to be found for funding by the healthcare system. Healthcare professionals must be well prepared for accurate diagnosis, appropriate treatment and comprehensive care.^{8,9,10}

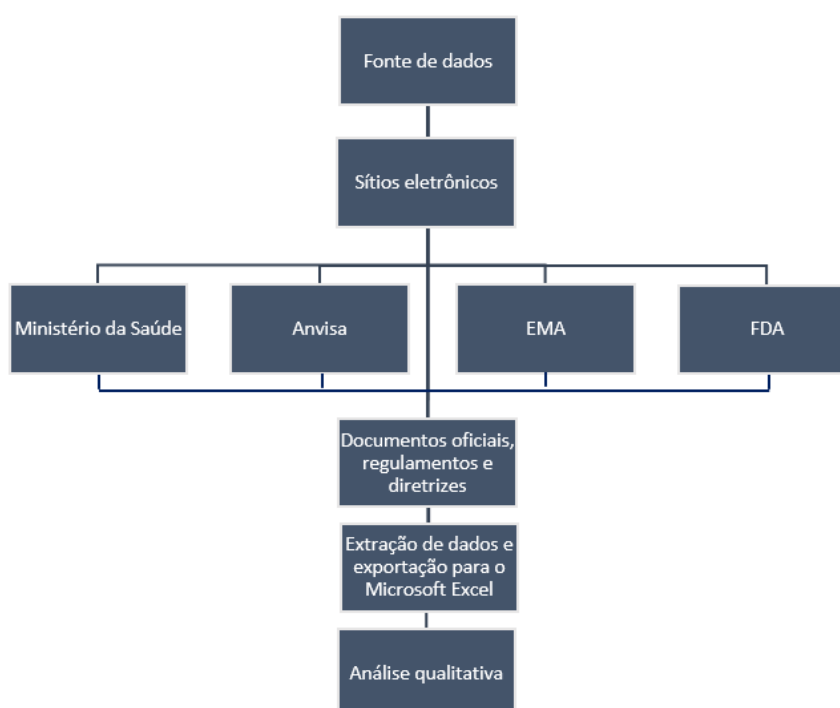
The main objective of this article was to describe the regulatory models and public policies adopted for rare diseases by the regulatory and health authorities in Brazil, the United States and the European Union.

To this end, this paper sought to answer the following question: What are the main similarities and differences in the regulatory models and public policies for rare diseases in Brazil, the United States and the European Union, and how can regulatory harmonization between these countries contribute to access to treatments, diagnostics and healthcare in Brazil?

METHODS

This is a descriptive study carried out using documentary and bibliographic research procedures, with a specific focus on public policies for rare diseases. Official documents and legislation from the competent bodies in Brazil, the United States and the European Union were consulted. The following data sources were visited: websites of the Ministry of Health (MS - <https://www.gov.br/saude/pt-br>), the National Health Surveillance Agency (Anvisa - <https://www.gov.br/Anvisa/pt-br>), the European Medicines Agency (EMA - https://european-union.europa.eu/institutions-law-budget/institutions-and-bodies/search-all-eu-institutions-and-bodies/european-medicines-agency-ema_pt) and the Food and Drug Administration (FDA - <https://www.fda.gov>). The research period ran from March 2020 to August 2022.

Figure 1 - Search flow diagram on agency websites. Data collection and analysis



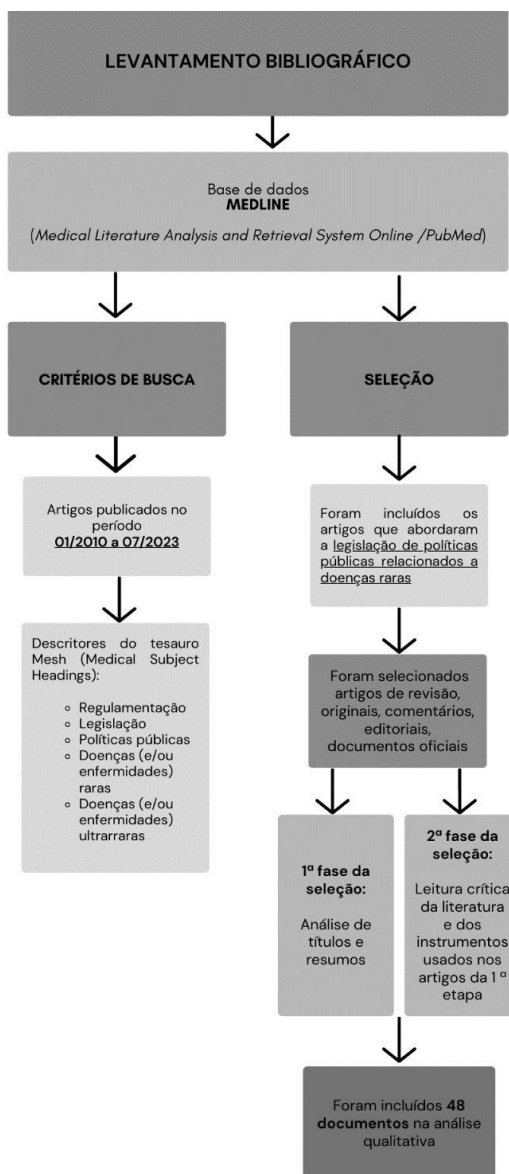
Source: Authors

This bibliographic survey used the MEDLINE (PubMed) database, selecting articles published between January 2010 and July 2024 with the Mesh descriptors: rare diseases, public policies, health systems and health regulation. Articles that addressed aspects of legislation and

public policies for rare diseases were included. The variables considered to categorize regulatory models and public policies were: regulatory terminology, regulatory authority, regulations and public policy programs for rare diseases in Brazil, the United States and the European Union.

Source: Authors

Figure 2 - Bibliographical survey



RESULTS

The results presented the scenarios on Legislation and Public Policies for rare diseases in the United States, the European Union and Brazil.

Scenario on legislation and public policies for rare diseases - United States - USA

The United States stands out as a pioneer in the process of building and implementing

policies for rare diseases. It was between 1950 and 1980 that the movement in defence of people living with rare diseases grew stronger, increasing visibility and the need for specific approaches to deal with the challenges of investment, financing and technological development.¹¹

In 1983, the Orphan Drug Act (ODA) was passed, regulating the development of and access to drugs for rare diseases, encouraging research and the promotion of new pharmaceutical products. Two years later, in 1985, the ODA underwent its first changes, which extended the period of marketing exclusivity for patentable and non-patentable products to seven years and tax benefits of up to 50% for research and development.^{12,13}

In this period, one of the strong challenges that the US faced was the lack of volunteers or patients for clinical trials. In response, the ODA introduced incentives for the pharmaceutical industry, establishing a centralized process for analysing these drugs, which guaranteed direct access to the regulatory agency and rapid designation of the drug as "orphan".^{14,15}

Considering the public policies for rare diseases in the United States, we infer that these policies play a fundamental role in the research and development of treatments, with a more appropriate regulatory approach, with continuous measures to expand and update these policies, taking into account emerging needs^{16,17}, according to tables 01

Table 1 - Regulatory framework on rare diseases in the USA

Year	Regulations	Description
1983	Orphan Drug Act	The Medicines Law aimed to stimulate the research, development and commercialization of medicines to treat rare diseases, offering incentives such as market exclusivity, tax exemptions and reduced rates, as well as supporting pharmaceutical companies in the development of orphan drugs.
1984	Food and Drug Administration (FDA) regulations	The FDA implemented regulations to ensure the effective application of the Orphan Drug Act, establishing a process for designating these drugs, creating specific criteria to determine their eligibility.
1988	Pediatric Orphan Drug Rules	.The Paediatric Orphan Drug Rule requires pharmaceutical companies to conduct paediatric studies on orphan drugs based on the safety and efficacy of treatment in adults, in order to obtain orphan drug designation
1999	FDA Modernization Act	The FDA Modernization Act strengthened the requirements for orphan drug designation, including treatments for conditions that affect more than 200,000 people in the United States.
2002	Best Pharmaceuticals for Children Act	The Best Medicines for Children Act encourages paediatric studies on all types of medicines, including treatment for rare diseases, in order to improve children's health care.
2007	FDA Amendments Act	FDA Amendments Act, renewed the orphan drug incentive program and expands FDA's authorities to protect public health by establishing the expedited review program for orphan drugs.
2012	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act	The FDA Safety and Innovation Act includes provisions aimed at improving access to orphan drugs through the expanded access program, which offers experimental treatment to patients who do not qualify for clinical trials.
2017	FDA Reauthorization Act	The FDA Reauthorization Act renews incentive programs for orphan drugs and improves the review and approval process for these drugs.
2021	Cures Act	The Cures Act, enacted in 2021, expands the scope of drugs eligible for orphan drug designation, facilitating access to treatments for more rare diseases.

Data source: **FDA**. Rare Diseases at the **FDA**

Legislation and Public Policy Scenario for Rare Diseases - European Union – EU

In April 2000, both regulation (EC) 141/2000 and the regulation on Orphan Medical Products (847/2000) came into force, regulating the production and market of medicines for rare diseases. The European Union has adopted its own system of incentives to promote the development of these medicines and avoid distortions in competition and obstacles to trade between member countries^{18, 19}. Regulation 141/2000 established a Community procedure for designating orphan drugs and offered incentives for research, including the granting of commercial exclusivity for ten years, with no other marketing applications or prior authorizations being accepted for similar drugs intended for the same therapeutic indication during this period.^{18, 19}

With regard to tax issues in the EU, each member country deals with these issues individually, with a reduction in the fees charged by the regulatory agency for all procedures centralized at the EMA, including total exemption from fees related to protocol assistance and pre-authorization surveillance, as well as a 50% reduction in fees related to market authorization and annual post-authorization fees for orphan drugs.^{20, 21}

Regulation 507/2006, on the other hand, granted authorizations for certain categories of medicines based on less comprehensive clinical data, which included medicines intended for the treatment, prevention or diagnosis of serious or life-threatening diseases, as well as those intended for emergencies and orphan medicines.²²

In 2007, Regulation (EC) No. 1394, established by the European Parliament and the Council, dealt with advanced therapy medicinal products, providing a legal framework for the authorization and supervision of these medicines, and promoted the development of the industry for this type of treatment, representing hope for rare disease patients.²³

In the EU, some member countries regulate access to orphan drugs. France was a pioneer in implementing a national plan to treat rare diseases in 2005, disseminating knowledge, providing information to rare disease patients, offering professional training, promoting research and new treatments.^{24,25}

Another EU action is to concentrate the scattered resources in the member countries, encouraging joint actions across borders. This includes improving the recognition and visibility of rare diseases, ensuring that they are correctly coded and detectable in health information systems, supporting national plans to combat these diseases and creating European reference networks for the sharing of knowledge²⁶. Patient organizations play a particularly important role in providing additional incentives for the development of orphan drugs.²⁷

As in the case of the United States, European Union legislation has brought significant

advantages to patients; especially with regard to the development of new medicine and technology²⁸. As shown in tables 02.

Table 2 - Regulatory framework on rare diseases in the EU

Year	Regulation	Description
1999	Regulation (EC) No 141/2000 (Orphan Regulation)	Establishes the European Union's guidelines for the designation of orphan drugs, defining incentives for the development of these drugs and creating the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP).
2000	Regulation (CE) n° 847/2000	Establishes the implementing of rules and essential definitions for the application of the Orphan Regulation, allowing sponsors to start making orphan designation requests to the European Medicines Agency.
2004	Regulation (CE) n° 726/2004	Establishes the legal framework for the centralized authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use, determines that all marketing authorizations for orphan medicinal products in the European Union must follow the centralized authorization procedure.
2005	Regulation (CE) n° 2049/2005	Defines rules on the payment of fees and assistance provided by the EMA to micro, small and medium-sized enterprises (SMEs) and stipulates that scientific services and guidance related to designated orphan drugs must be provided free of charge to SMEs by the EMA.
2006	Regulation (CE) n° 507/2006	Establishes the legal framework for granting a conditional marketing authorization for medicinal products falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004, allowing orphan medicinal products to obtain a conditional marketing authorization within this legal context.
2006	Regulation (CE) n° 1901/2006	Stipulates the rules for medicines intended for children, extending the period of marketing exclusivity for orphan drugs when paediatric studies are submitted.

Data Source: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation>

Legislation and Public Policies for Rare Diseases - Brazil

Although the Ministry of Health published Ordinance No. 199 in 2014, which established the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases and approved the Guidelines for Comprehensive Care for People with Rare Diseases within the public health system (SUS), this population still faces challenges related to the unique aspects of their treatments.⁶

Prior to the publication of Ordinance No. 199 in 2014, measures had already been taken that indirectly benefited those with rare diseases. In 2004, the Ministry of Health created a working group with the aim of developing a public policy proposal for rare diseases, but this proposal was presented in 2009 through the National Policy for Clinical Genetics in the SUS (PNAIGC), established by Ordinance No. 81 of 2009³⁰. This policy attempted to promote the articulation of the different management levels of the public health system and to give greater attention to genetic diseases, which did not adequately consider the diversity and particularities of the universe of rare diseases, as it did not include rare diseases of non-genetic origin. As a result, this policy did not occupy a prominent position on the national public health agenda.

Another regulation that also benefited rare disease patients was the National Pharmaceutical Assistance Policy established by Ordinance No. 204 of 2007, as it dealt with the distribution of medicines for the treatment of these diseases at the time.³¹

After the approval of Law No. 12.401, which amended Law No. 8.080, the National Commission for the Incorporation of Technologies into the Unified Health System (CONITEC) was created to assist the Ministry of Health in the inclusion, exclusion or alteration of healthcare technologies and in the drafting or alteration of Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDTs). PCDTs are documents that establish criteria for diagnosis and treatment based on scientific evidence, taking into account the efficacy, safety, effectiveness and cost-effectiveness of the recommended technologies.³²

In fact, it was only in 2014 that Brazil began to have a specific policy for people with rare diseases, which was published through an ordinance - the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases in the public health system (SUS). The aim of this decree was to expand health care and rights for patients with rare diseases in Brazil, including diagnosis and treatment of these illnesses.⁶

The National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases (PNAIPDR) has been divided into two axes, based on specific fundamental aspects: genetic and non-genetic. On the axis of rare diseases of genetic origin, three categories are listed: congenital or late-onset anomalies, intellectual disability and inborn errors of metabolism. On the axis of

rare diseases of non-genetic origin, four categories are listed: infectious, inflammatory, autoimmune and other rare diseases of non-genetic origin. These aspects provide a guide for the efficient implementation of the policy and ensure that the needs of rare disease patients are fully met.

The main objectives of the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases (PNAIPDR) are comprehensiveness and integrity, with the State's commitment to improving the living conditions of this population group, guaranteeing treatments available in the public health system (SUS) for rare diseases already included in the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT). Since 2018, Brazil has been striving to advance the treatment of these patients, with the support of Law 13.930/19, which allocates 30% of the resources of the Health Research Promotion Program to study rare diseases.

Recently, the Ministry of Health established the creation of a Technical Advisory Board for Rare Diseases through Ordinance No. 155, dated May 2022, as a technical-scientific body to monitor and update public policies related to rare diseases within the public health system (SUS)^{33,34}, according to tables 03.

Table 3 - Guideline references on rare diseases in Brazil

Year	Regulation	Description
1990	Creation of the National Neonatal Screening Program (PNTN)	The initiative aims to identify genetic and metabolic diseases at an early stage, enabling the early diagnosis and treatment of some rare diseases in new-borns.
1999	Creation of the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases	Ordinance GM/MS No. 822/1999 established the policy for rare disease patients, seeking to improve the care provided.
2005	Approval of Law n° 11.303/2005	This legislation provides for the free distribution of medicines and materials necessary for the treatment of rare diseases by the public health system (SUS).
2012	Establishment of the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF)	Ordinance GM/MS No. 199/2012 established the CEAF to guarantee access to medicines and supplies for rare diseases..
2014	Creation of the National Policy for the Care of People with Rare Diseases	This policy aimed to strengthen actions for the diagnosis, treatment and follow-up of rare disease patients in Brazil.
2018	Incorporation of medicines for rare diseases into the SUS	On several occasions, specific drugs for the treatment of some rare diseases have been incorporated into the SUS, enabling greater access to these treatments.
2020	Creation of the National Network for Comprehensive Health Care for People with Rare Diseases (RENRARED)	This initiative aims to organize and strengthen care for rare disease patients in the country, as well as establishing clinical protocols and therapeutic guidelines.
2022	Ordinance No. 155, of 05/052022. Creation of the Technical Advisory Board for Rare Diseases (MS).	This ordinance acts as an advisory and technical-scientific support body for the formulation, implementation and evaluation of public policies related to rare diseases within the public health system(SUS).

Source: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educamunicacao-em-doencas-raras/pnaipdr>

By analysing the public policies for rare diseases in the regions studied, it was possible to identify weaknesses, strengths, similarities and differences between them. The aim was not to judge or evaluate, but rather to learn about the legislation and regulatory guidelines adopted. An important aspect considered in this analysis was the socio-economic scenarios into which these policies are inserted. Public policies for rare diseases in the three regions analysed aim to; facilitate access to medicines, recognize the importance of research and development of new medicines, and guarantee the quality and safety of treatments. In Brazil, for example, we have initiatives such as the National Policy for Comprehensive Care for People with Rare Diseases⁶, the Orphan Products Subsidy Program in the United States and Regulation (EC) No. 726/2004 of the European Union.

We identified several points in common between the policies analysed: the recognition of rare diseases as a public health problem; the promotion of access to treatments; the definition of rare diseases based on their prevalence; the existence of a regulatory body for orphan drugs; tax and financial incentives for research and development, although this point still needs to be strengthened in Brazil; there is a recognition of the importance of flexibility in the evaluation of clinical evidence; as well as the high cost of orphan drugs.

When considering the discrepancies and taking into account the situation in each region, a critical evaluation of Brazil's policies revealed the following aspects: the criteria for including technologies in the treatment of rare diseases; the procedures for authorizing and monitoring orphan drugs; the lack of centralized processes; the promotion of exclusivity in the market; and the strengthening of different incentive and investment formats.

DISCUSSION

By adopting a National Policy for the Care of Patients with Rare Diseases, Brazil is following in the footsteps of the United States and the European Union, pioneers in the implementation of specific policies for rare diseases, in the context of the emerging countries known as BRICS (Brazil, Russia, India, China and South Africa), and taking into account socioeconomic factors, the opening of trade barriers and advances in medical research, the Brazilian situation is similar to that of the United States and Russia, where the government offers free medicines, but many treatments are obtained through legal proceedings.³⁵

The construction of public policies for rare diseases in the regions studied showed similar characteristics in aspects such as the participation of social movements, rare disease patient associations, the scientific community and industry. However, some characteristics differ in terms of regulation, incentives for drug development, the centralized evaluation and

approval process, access to drugs, coverage for early diagnosis and treatment of rare diseases and the care network. In the US, even with a system based on private insurance, there are difficulties in access for people without insurance, while in the EU, systems based on public or mixed insurance guarantee equal access. The care network in Brazil is complex and fragmented, a weakness compared to the US, where the network is more organized and centralized, and the EU, with greater harmonization between member countries. Financial resources in Brazil for rare diseases are limited, given our economic situation, which also differs from the US, where resources are more abundant, and the EU, where resources are distributed more equitably among member countries.³⁶

Minghetti, Giudici and Montanari²⁸ presented examples of regulations in the United States and the European Union that demonstrate these countries' initiatives to generate regulatory and economic incentives for the development of orphan drugs. However, even with these initiatives in place, there are still challenges to be faced. The data collected allows us to present the results in a comparative manner, according to the variables observed:

Regulations and Incentives:

In Brazil, Anvisa is responsible for assessing the quality, safety and efficacy of orphan drugs, however, the decision to include these drugs in the SUS is an additional step that is decided by Conitec, which results in a fragmented and potentially lengthy process for the incorporation of orphan drugs into public health. In the US, the ODA offers a comprehensive approach to the development of orphan drugs, including incentives such as market exclusivity, tax benefits and financial support for research into rare diseases. In the European Union, Regulation (EC) No 141/2000 establishes criteria for the designation, incentives and centralized authorization of orphan drugs, with incentives for market exclusivity, reduced regulatory fees and access to European funding. In short, while the US and the EU have established actions and significant incentives for the development of orphan drugs, Brazil still has a fragmented model that results in delays in the approval and incorporation of orphan drugs, which distances rare disease patients from treatment and care.

Participation of Stakeholders:

The participation of different professionals is fundamental to the development of public policies. In Brazil, patient and family associations actively participate in Conitec's public consultations, conveying their experiences and opinions to influence policy development. Similarly, the US and the EU encourage the involvement of civil society, allowing patients' rights groups to have an impact on legislation and the formulation of public policy, ensuring that diverse perspectives are considered.

To improve public policies for rare diseases in Brazil, it is essential to learn from international experiences and the demands of society. This approach advocates making decisions adapted to local contexts, while taking advantage of global insights, particularly with regard to government investments and partnerships with technology developers.

Rigolon³⁷ discussed the challenges and opportunities in access to orphan drugs, suggesting policy reforms to improve innovation and evidence production while managing costs effectively. The study highlighted that while objectives may be aligned across regions, strategies differ depending on socio-economic and regulatory contexts. For example, the US encourages private sector investment through market exclusivity, while the EU employs a centralized approach to ensure the safety and efficacy of medicines.

Vicente³⁸ highlighted the lack of a sustainable policy in Brazil for access to treatment for rare diseases. A comparative study indicated that international guidelines are relevant to the Brazilian context, highlighting the need for continuous evaluation of public policies aimed at rare disease patients. Mayrides noted that policies in Latin America are at various stages of development, presenting opportunities for improvement adapted to the needs of each country. Effective policy design must take into account the specific needs of patients and the capacities of health systems, underlining the importance of a collaborative approach among stakeholders involved in rare disease policies.

CONCLUSION

Despite the differences in the scenarios analyzed, it is important to note that there are common challenges for all the regions studied, albeit at different levels. The accessibility and cost of drugs for rare diseases continue to be obstacles for patients in all regions, regardless of the approaches adopted. Lack of health insurance coverage, scarcity of information on therapeutic alternatives and disparities between health-systems are also shared concerns. Based on these results and considering the particularities of each context, it is clear that no direct relationship can be established between the processes of building and implementing public policies in the different regions. However, a comparative analysis offers valuable perspectives that can inspire flexible strategies to strengthen public policies related to rare diseases in Brazil. The study suggests that Brazil could benefit from adopting some of the successful approaches and practices seen in the United States and the European Union, promoting partnerships between the public and private sectors, creating fiscal and regulatory incentives and actively involving patient associations, areas that can be explored to improve public policies in the country. In addition, it is important to focus on the incorporation of medicines for rare diseases

into the public health system, combined with a careful analysis of costs and benefits as a fundamental strategy to guarantee fair and sustainable access to the necessary treatments.

When considering the similarities and differences in the policies related to rare diseases that were analyzed, and seeking to reconcile and synchronize the positive aspects, it is necessary to implement a gradual process of harmonizing these policies in future updates, taking into account social, economic and health context differences in each region. This will be extremely important for developing countries like Brazil in the context of rare diseases. Despite the efforts made so far, it is important to show that there are differences and challenges in common and in each region in particular.

REFERENCES

- ¹ Souza IP de, Androlage JS, Bellato R, Barsaglini RA. Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2019 Oct [cited 2023 Aug 5];24(10):3683–700. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.17822019>
- ² Universidade Federal de São Paulo (Brasil). 28/02: Dia Mundial das Doenças Raras. *Unifesp* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://site.unifesp.br/ucgenetica/novgen/85-28-02-dia-mundial-das-doencas-raras>
- ³ Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Feb 25];179(6):885-892. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
- ⁴ Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano WA, Gibbon S. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2019 Oct [cited 2023 Aug 5];24(10): 3637-50. Available from: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.01612019>
- ⁵ Duckett S. Challenges of economic evaluation in rare diseases. *J Med Ethics* [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Mar 02];48(2):93-94. Available from: <https://doi.org/10.1136/medethics-2021-108089>
- ⁶ Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 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* [Internet]. 2014 Jan 30 [cited 2023 Aug 5]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
- ⁷ Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução No. 563, de 10 de Novembro de 2017. Regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras. *Diário Oficial da União* [Intenet]. 2017 Nov 10 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/acesso-a-informacao/legislacao/resolucoes/2017/resolucao-no-563.pdf/view>
- ⁸ Dawkins MS. Animal welfare with and without consciousness. *J Zool* [Internet]. 2017 Jan [cited 2022 Mar 05];301(1):1–10. Available at: <https://doi.org/10.1111/jzo.12434>
- ⁹ Adachi T, El-Hattab AW, Jain R, Nogales Crespo KA, Quirland Lazo CI, Scarpa M, Summar M, Wattanasirichaigoon D. Enhancing Equitable Access to Rare Disease Diagnosis and Treatment around the World: A Review of Evidence, Policies, and Challenges. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 Mar 8;20(6):4732. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph20064732>
- ¹⁰ Vitor V. Uma tramitação legislativa da esperança: reflexões sobre a construção da causa coletiva como pauta legislativa em Política Nacional para Doenças Raras no Senado Federal

[Dissertation] [Internet]. Universidade de Brasília. Instituto de Ciências Sociais, Departamento de Antropologia; 2019 [citado 2023 ago 5]. p. 281 p. Available from: <http://educapes.capes.gov.br/handle/capes/802410>

¹¹ Swann J. The Story Behind the Orphan Drug Act. *FDA* [Internet]. 2019 Feb 9 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/fdas-rare-disease-day/story-behind-orphan-drug-act>

¹² U.S. Food and Drug Administration. Rare Diseases at FDA. *FDA* [Internet]. 2020[cited 2023 Aug 05]. Disponível em: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>

¹³ Herder M. What Is the Purpose of the Orphan Drug Act?. *PLOS Medicine* [Internet]. 2017 Jan 3 [cited 2023 Aug 05];14(1):e1002191. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002191>

¹⁴ Wiest R. A economia das doenças raras : teoria, evidências e políticas públicas [Trabalho de Conclusão de Graduação] [Internet]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Ciências Econômicas. Curso de Ciências Econômicas; 2010 [cited 2023 Aug 05]. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/28146>

¹⁵ U.S. Food and Drug Administration. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products. *FDA*[Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 05]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>

¹⁶ U.S. Food and Drug Administration. Orphan Drug Act Excerpts. *FDA* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 05]. Available from: <https://www.fda.gov/industry/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products/orphan-drug-act-relevant-excerpts>

¹⁷ U.S. Food and Drug Administration. Rare Disease at FDA. *FDA* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 05]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>

¹⁸ European Medicines Agency. Legal framework: orphan designation. *EMA* [Internet]. [s.d.] [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview/legal-framework-orphan-designation>

¹⁹ Barranco Vela R. El estatuto jurídico de los medicamentos huérfanos en la Unión Europea El derecho a la salud de los pacientes con enfermedades raras [Book chapter]. In: El acceso al medicamento: retos jurídicos actuales, intervención pública y su vinculación al derecho a la salud. Comares; 2009. p. 107–36.

²⁰ European Medicines Agency. Orphan medicines in the EU. *EMA* [Internet]. [s.d.] [cited 2023 Aug 05]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/leaflet-orphan-medicines-eu_en.pdf

²¹ Balbinotto Neto G, Wiest R, Cipriani F. The economics of rare diseases: incentives and regulation. *Revista de Análise Econômica do Direito* [Internet]. 2014 Aug 03 [cited 2022 Apr 15];5(1):69-98. Available from: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/EALR/article/view/5%20EALR%2069#:~:text=The%2>

Objective%20of%20this%20paper%20is

²² European Parliament. Council of the European Union. Commission Regulation (EC) No 507/2006 of 29 March 2006. Concerning the conditional marketing authorization of medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance)[Internet]. *Official Journal of the European Union*. 2006 Mar 29[cited 2023 Aug 05]; L 92:6-9. Available from: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj>

²³ European Parliament. Council of the European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004[Internet]. *Official Journal of the European Union*. 2007 Dec 10 [cited 2023 Aug 9]; L 324:121-137. Available at: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>

²⁴ National Plan for Rare Diseases: France. *EURORDIS* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.eurordis.org/rare-disease-policy/national-policy/national-plan-for-rare-diseases-france/>

²⁵ Salviano IC de B, Castro MMC, Matos MAA, Aguiar CVN. Doenças raras: cenário no Brasil e no mundo. *Rev Saúde Des*[Internet]. 2018 Out [cited 2022 Mai 13];12(11):234-4. Disponível em: <https://revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/article/view/960>

²⁶ European Commission. Expert Group on Rare Diseases. EU[Internet]. [s.d.][cited 2023 Aug 5]. Available from: https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/expert-group-public-health/rare-diseases_en

²⁷ European Commission. Rare Diseases. *EU* [Internet]. [s.d.][cited 2023 Aug 5]. Available from: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/rare-diseases_en

²⁸ Minghetti P, Giudici Em, Montanari E. A proposal to improve the supply of orphan drugs. *Pharmacol Res* [Internet]. 2000 Jul [cited 2023 Aug 5];42(1):33-37. Available from: <https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0644>

²⁹ European Commission. Legal Framework: orphan designation. *EU* [Internet]. [s.d.][cited 2023 Aug 5]. Available from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview/legal-framework-orphan-designation>

³⁰ Brasil. Ministério da Saúde. Portaria No. 81, de 20 de Janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2009 Jan 20[cited 2023 Aug 5]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0081_20_01_2009.html

³¹ Brasil. Ministério da Saúde. Portaria No 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2009 Jan 20[cited 2023 Aug 5]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt0204_29_01_2007.html

- ³² Brasil. Lei No. 12.401, de 28 de Abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União*[Internet]. 2011 Abr 28 [cited 2023 Aug 5]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112401.htm
- ³³ Cardoso JV. Medicamentos órfãos no Sul global: biossociabilidade, regulação e judicialização da vida[Dissertation]. Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas. 2019 [citado 2024-09-29]. Available from: <https://doi.org/10.11606/D.8.2019.tde-03122019-172402>
- ³⁴ Fundação Oswaldo Cruz. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Relatório de gestão do IFF/FIOCRUZ – 2021/2022. *Fiocruz* [Management Report].2022 [cited 2023 Jan 04]. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/59414>
- ³⁵ Czech M, Baran-Kooiker A, Kagan A, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, Turcu-Stiolica A, Kooiker C, Piniashko O, Konstandyan N, Zalis'ka O, Sykut-Cegeielska J. A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 Eurasian countries. *Front. Public Health* [Internet]. 2020 Jan 07[cited 2023 Aug 5];7:416. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00416>.
- ³⁶ Nóbrega JA. Família, emoções e biossocialidade: a mobilização de pessoas com uma doença rara no Rio Grande do Norte - a síndrome de Berardinelli [Thesis]. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências Humanas, Letras e Artes. 2020 [cited 2023 Jan 07]. Available from: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/45473>
- ³⁷ Rigolon J. Análise crítica do processo de incorporação de novas tecnologias em saúde para doenças raras pelo Sistema Único de Saúde e propostas de otimização[Dissertation]. Fundação Getúlio Vargas. Escola Nacional de Administração de Empresas de São Paulo. 2022 [cited 03/04/2023]. Available from: <https://hdl.handle.net/10438/33013>
- ³⁸ Vicente, Geison. Incorporação de medicamentos de alto preço no sus: o papel e o manejo das incertezas e dos valores pela CONITEC[Thesis]. Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde. 2022 [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/247298>
- ³⁹ Mayrides M, Ruiz de Castilla EM, Szelepski A civil society view of rare disease public policy in six Latin American countries. *Orphanet J Rare Dis* [Internet].2020 Feb 27;15(60). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1314-z>

4.3. ARTIGO 3

DOENÇAS RARAS E MEDICAMENTOS ÓRFÃOS: PESQUISA E ACESSO NO CONTEXTO BRASILEIRO

Artigo a ser submetido no periódico: ORPHANET JOURNAL OF RARE DISEASES

ISSN: 1750-1172 MEDICINA II A2

Artigo em fase de finalização e tradução para a língua inglesa.

INTRODUÇÃO

As doenças raras constituem um espectro heterogêneo de condições clínicas, caracterizadas por uma ampla variabilidade fenotípica, tanto inter quanto intragrupo. A apresentação clínica frequentemente mimetiza patologias mais comuns, dificultando o diagnóstico e prolongando o tempo até o estabelecimento de um tratamento adequado. Essa demora no diagnóstico acarreta um significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, decorrente do sofrimento físico, psicológico e social (1).

Em sua maioria as doenças raras são doenças crônicas, progressivas e incapacitantes, com elevada morbimortalidade. A ausência de cura para a maior parte dessas condições impõe a necessidade de um manejo multidisciplinar, que envolve diversas especialidades médicas, além de terapias complementares, com o objetivo de aliviar os sintomas, retardar a progressão da doença e otimizar a qualidade de vida dos pacientes.

De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde, uma doença é considerada rara quando acomete menos de 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos. Embora o número exato de doenças raras seja desconhecido, estima-se que existam entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes, sendo a etiologia genética a principal causa da maioria dessas doenças. No entanto, fatores ambientais, infecciosos e imunológicos também podem desempenhar um papel importante na patogênese de algumas doenças raras e ultrarraras (1).

Um dos maiores desafios nas doenças raras é a falta de tratamentos aprovados, com 95% das doenças raras sem terapias específicas, consequentemente, cerca de 30% das crianças com doenças raras não atingem os 5 anos de idade, destacando a importância do diagnóstico precoce e do acesso a medicamentos órfãos (2).

Os medicamentos órfãos no Brasil representam uma interseção complexa de políticas de saúde, acesso de pacientes e considerações éticas. O sistema de saúde brasileiro, por meio

do Sistema Único de Saúde (SUS), visa oferecer atendimento integral a indivíduos com doenças raras, mas ainda existem desafios significativos na implementação efetiva dessas políticas (3). Os altos custos associados aos medicamentos órfãos, a falta de protocolos clínicos estabelecidos para distribuição de medicamentos órfãos dificulta ainda mais o acesso equitativo para pacientes com doenças raras, que representam dilemas éticos, particularmente em um ambiente com recursos limitados, onde o financiamento público é inconsistente (4).

Para a *Food and Drug Administration* - FDA (2019), agência reguladora dos Estados Unidos, são considerados medicamentos órfãos aqueles que tratam de doenças que atingem menos de 200 mil pessoas. Estima-se que dentre os medicamentos produzidos, somente cerca de 10% é classificado como órfão, apesar disso apresentam rentabilidade anual de bilhões de dólares. A legislação americana incentiva a pesquisa e o pedido de registro de fármacos indicados para o tratamento dessas doenças desde 1983, quando o congresso publicou o *Orphan Drug Act* (medicamentos órfãos) (5).

No Brasil, são considerados medicamentos órfãos aqueles que são efetivos no tratamento ou diagnóstico de doenças raras (6). A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras tem como objetivo melhorar o acesso aos serviços de saúde e à informação, reduzir a incapacidade causada por essas doenças, contribuir para a melhoria da qualidade de vida das pessoas com doenças raras e assegura em seu art. 5º, inciso V, a garantia às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades (7).

A rota de acesso a medicamentos órfãos no Brasil é marcada por avanços e retrocessos, insere-se em um contexto global de crescente reconhecimento do direito à saúde como um direito humano fundamental. A evolução das políticas públicas brasileiras, desde a criação do SUS, reflete as tensões entre os princípios da universalidade e da equidade e as demandas de um mercado farmacêutico cada vez mais globalizado (8).

A garantia do direito à saúde tem sido reconhecida como um direito humano essencial, esse princípio foi incluído nas metas dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e permanece um elemento central na Agenda 2030 para o desenvolvimento sustentável, estabelecida pela Organização das Nações Unidas (ONU) (8).

Apesar dos esforços do Ministério da Saúde em ampliar o acesso a tratamentos inovadores e a inclusão de novos medicamentos na lista do SUS, as barreiras estruturais persistem, exigindo uma revisão crítica das políticas públicas voltadas para a saúde das pessoas com doenças raras. Em 2023, o Ministério investiu R\$ 27,3 milhões nos serviços habilitados para o tratamento de doenças raras, um aumento de R\$ 4 milhões em relação ao investimento

de 2022, que foi de R\$ 23 milhões (9).

No cenário mundial, as injustiças no acesso a medicamentos continuam a ser evidentes. Apesar dos esforços da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o alcance da meta da cobertura universal de saúde, ainda se observam variações expressivas no acesso a medicamentos entre os países. Em aproximadamente 30% de 25 países pesquisados pela OMS, os medicamentos estão completamente ausentes no âmbito da atenção primária (10).

O acesso a medicamentos órfãos varia significativamente entre os países. Enquanto alguns países têm planos e registros nacionais abrangentes, outros enfrentam condições de reembolso mais rigorosas para medicamentos caros. A cooperação internacional está melhorando gradualmente, mas as disparidades permanecem (11).

Na América Latina, incluindo o Brasil, as organizações da sociedade civil desempenham um papel crucial na defesa de políticas para doenças raras. Esses esforços se concentram em estabelecer leis, regulamentações e engajamento de pacientes nacionais para fortalecer a estrutura política para pacientes com doenças raras. Esses grupos se especializaram em suas ações e estão presentes em diferentes espaços e serviços tradicionais de saúde, bem como por instâncias dos poderes judiciário e legislativo (12).

A crescente judicialização da saúde no Brasil, especialmente para garantir acesso a tratamentos de doenças raras, impacta diretamente o sistema público. Ao obrigar o Estado a fornecer tratamentos não previstos em suas políticas, gera sobrecarga financeira e administrativa. Embora assegure direitos individuais, pode comprometer a equidade no acesso à saúde e revelar lacunas nas políticas públicas (13).

Este trabalho tem como objetivo principal analisar o impacto das políticas públicas e das normativas relacionadas às doenças raras e ultrarraras no desenvolvimento de pesquisa e acesso a medicamentos órfãos e compreender como essas diretrizes influenciam a disponibilidade de tratamentos essenciais e quais são os desafios enfrentados pelos pacientes nesse contexto.

OBJETIVOS

- Elaborar um perfil detalhado dos medicamentos aprovados, registrados e disponibilizados pelo SUS para o tratamento de doenças raras e ultrarraras, identificando as lacunas existentes e os desafios que limitam o acesso a esses tratamentos;
- Analisar o papel da judicialização como um mecanismo de acesso a medicamentos para doenças raras e ultrarraras, avaliando seus efeitos sobre a saúde pública, a gestão de

recursos e a equidade no atendimento aos pacientes; e

- Examinar a Lei nº 14.874/2024 e suas implicações para o acesso a medicamentos após estudos clínicos voltados para doenças raras e ultrarraras, discutindo os desafios e as oportunidades que surgem com a implementação dessa nova legislação.

MÉTODOS

O presente estudo se caracteriza como um estudo descritivo, com uma abordagem metodológica combinando pesquisa documental, análise de sítios oficiais e revisão de literatura. A análise foi conduzida utilizando técnicas interpretativas e estatísticas, com enfoques qualitativos e quantitativos.

Para atingir os objetivos específicos, a análise documental e a revisão bibliográfica permitiram caracterizar os medicamentos disponíveis no SUS, identificando lacunas e desafios no acesso, a análise de casos e a revisão da literatura permitiram avaliar o papel da judicialização como mecanismo de acesso e seus impactos sobre o sistema de saúde e a análise da nova legislação permitiu identificar oportunidades e desafios para o acesso a medicamentos após estudos clínicos, considerando seus impactos sobre a pesquisa e o desenvolvimento de novos tratamentos.

Foi realizada uma busca abrangente por documentos oficiais relacionados a políticas públicas e normativas éticas direcionadas a temática doenças raras e ultrarraras no tocante ao impacto das políticas públicas e das normativas relacionadas às doenças raras e ultrarraras no desenvolvimento de pesquisa, fornecimento e acesso a medicamentos órfãos no Brasil, o que incluiu a busca por legislações, diretrizes, apresentações e relatórios oficiais. As principais fontes consultadas foram os sítios eletrônicos do Ministério da Saúde (MS) - Brasil, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) Brasil, Supremo Tribunal Federal.

Após análise destes documentos, foram identificados documentos oficiais que mencionavam o acesso a medicamentos órfãos pelas vias mais comuns; fornecimento pelo SUS, acesso pós-estudo e judicialização.

O levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/PubMed*), empregando os descritores MESH (*Medical Subject Headings*): *Rare Diseases; Drugs, Orphan; Access to Drugs and Technology in Health; Health Policy; Unified Health System*.

Os métodos interpretativos, sistemáticos e narrativos permitiram a abordagem dos textos estudados (políticas públicas, documentos normativos e relatórios), seguindo passos que visaram à geração de uma síntese qualitativa: criação de uma pergunta de pesquisa, inclusão de

estudos, avaliação crítica, coleta e análise de dados, relatórios, interpretação dos achados, refinamento e atualização da revisão.

A síntese qualitativa permitiu a construção de análises que conduziram ao cumprimento do objetivo geral da pesquisa e os métodos quantitativos foram empregados para abordar dados extraídos de bases de dados governamentais, como a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) via Plataforma Brasil (PB), ANVISA e CONITEC. As informações de fontes secundárias disponíveis em bases de dados institucionais de domínio público também foram utilizadas.

RESULTADOS

Medicamentos aprovados, registrados e disponibilizados pelo SUS para o tratamento de doenças raras e ultrarraras

O desenvolvimento de medicamentos para doenças raras no Brasil e no mundo, enfrenta uma série de desafios complexos e interligados: A natureza progressiva, grave e debilitante dessas doenças associada à pequena dimensão das populações afetadas impõe restrições significativas ao desenho de estudos clínicos robustos e à viabilidade econômica dos projetos; A heterogeneidade fenotípica e genotípica intrínseca a muitas doenças raras agrava ainda mais a complexidade do desenvolvimento de terapias eficazes; A escassez de dados pré-clínicos e a ausência de biomarcadores e medidas de resultado validadas dificultam a seleção de alvos terapêuticos e a avaliação da eficácia dos medicamentos em desenvolvimento. Além disso, a falta de precedentes históricos e de parâmetros clínicos bem estabelecidos para muitas doenças raras torna o processo de desenvolvimento ainda mais desafiador (14).

No Brasil, os medicamentos só podem ser comercializados após obterem o registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que atesta sua segurança, qualidade e eficácia e após obtido o registro de preço na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (15).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), por meio da Resolução RDC nº 205/2017, estabeleceu um marco regulatório específico para agilizar o desenvolvimento e o registro de medicamentos para doenças raras. Essa normativa estabeleceu mecanismos para encurtar os prazos de análise. Antes dela, não existia nenhuma regulamentação específica para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas, fabricação e registro de novos medicamentos para doenças raras. Alguns requisitos foram flexibilizados sem, no entanto, comprometer a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos. Passou a ser admitida,

por exemplo, a apresentação de complementação de dados e provas adicionais após a concessão do registro, por meio de assinatura de termo de compromisso entre a Anvisa e a empresa solicitante do registro (6).

A Resolução RDC nº 205/2017 traz que para medicamentos importados, que são destinados ao tratamento de doenças raras, é permitida a supressão da realização de controle de qualidade no Brasil, desde que seja realizado pelo fabricante do medicamento e que seja apresentada comprovação da manutenção de condições adequadas durante o transporte do medicamento (6). Além da RDC nº 205/2017, a ANVISA conta com a RDC 204/2017, que trata de enquadramento de petições na categoria prioritária, prevê a priorização de análise de solicitações de alteração pós-registro (como nova indicação terapêutica ou ampliação de uso) de medicamentos destinados a doenças raras nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança ou eficácia (16, 17).

Em 2019 a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 293, de 15/07/2019, alterou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 205/2017, em seu artigo art. 19. Com o seguinte texto “As empresas que submeterem solicitação de registro de novos medicamentos conforme os critérios desta resolução, terão um prazo de até 30 (trinta) dias para submeter o dossiê de definição de preço máximo, contados a partir do primeiro dia útil após a publicação do registro do medicamento” (18).

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 948, de dezembro de 2024, que entrará em vigor a partir de janeiro de 2025, estabelece os requisitos gerais para a regularização sanitária de medicamentos de uso humano pelas vias de registro sanitário, em que há prévia avaliação do dossiê técnico e notificação sanitária, em que a prévia avaliação do dossiê técnico é dispensada (19). Em seu art. 5º, a regularização sanitária dos medicamentos prevista nesta Resolução deve atender também as condições específicas previstas nos instrumentos normativos próprios, quando tratar-se de medicamentos para doenças raras, conforme Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, e suas atualizações (16).

É fundamental que as normas sejam constantemente avaliadas e atualizadas, a fim de acompanhar as evoluções científicas e tecnológicas e garantir que os requisitos regulatórios sejam adequados às especificidades do desenvolvimento de medicamentos para doenças raras.

O registro de um medicamento junto à Anvisa é um procedimento complexo e detalhado que garante a qualidade e a segurança do medicamento. Neste processo a Anvisa avalia a documentação e os resultados dos estudos de segurança e eficácia do produto. O registro é

necessário para que o medicamento possa ser comercializado, importado e usado no país (8).

Os medicamentos para doenças raras, que foram registrados na Anvisa, tiveram um aumento significativo a partir do ano de 2016, mantendo uma média simples de 14 medicamentos/ano. Dentre os medicamentos aprovados de 2005 a 2023, houve 02 Medicamentos Específicos, 05 Produtos de Terapias Avançadas, 49 Produtos Biológicos e 66 Medicamentos Novos Sintéticos (Figura 1) (20).

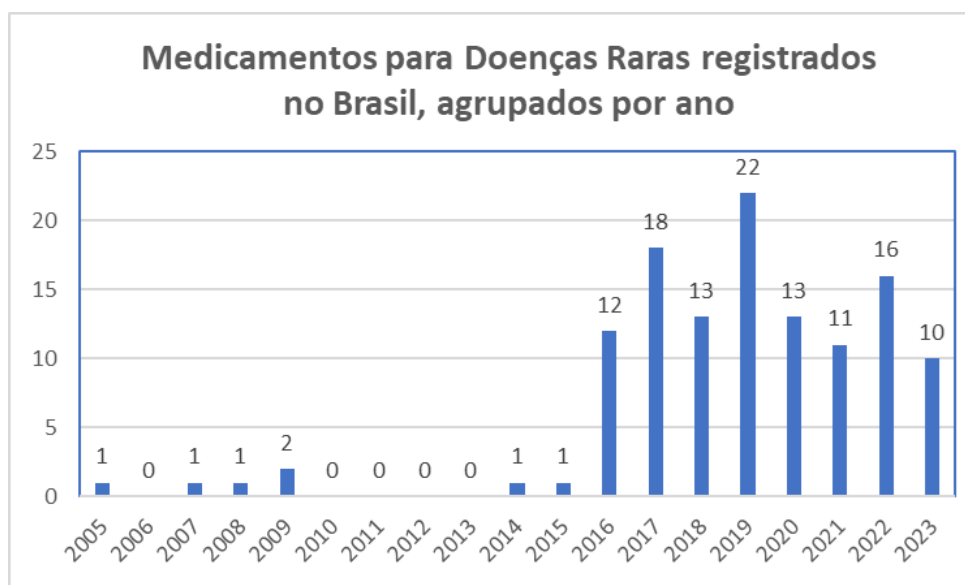


Figura 1 - Medicamentos para doenças raras registrados no Brasil, agrupados por ano
 Fonte: elaborado pelo autor, com dados disponíveis no site da Anvisa (20).

Os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para doenças raras são em números bem maiores que o quantitativo de fármacos incorporados ao SUS. A incorporação de novos medicamentos ao SUS requer uma avaliação rigorosa pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que, após análise, elabora um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para cada medicamento. Este processo, que vai desde o registro até a disponibilização no SUS, é caracterizado por sua lentidão, o que pode comprometer o atendimento das necessidades urgentes dos pacientes (Quadro 1) (22).

Quadro 1 – Doenças raras com PCDT aprovado.

(continua)

Doenças Raras com PCDT aprovados
<u>Acromegalia</u>
<u>Anemia Hemolítica Autoimune</u>
<u>Angioedema associado à deficiência de C1 esterase (C1-INH)</u>
<u>Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I e II</u>
<u>Colangite Biliar Primária</u>
<u>Deficiência de Biotinidase</u>
<u>Deficiência do Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo</u>
<u>Dermatopolimiosite e Polimiosite</u>
Diabete insípido
Distonias e Espasmo Hemifacial
Doença de Addison
Doença de Crohn
Doença de Gaucher
Doença de Paget
Doença de Pompe
Doença de Wilson
Doença Falciforme (Anemia Falciforme)
Esclerose Lateral Amiotrófica
Esclerose Múltipla
Esclerose Sistêmica (esclerodermia)
Espondilite Ancilosante
Fenilcetonúria
Fibrose Cística
Hemoglobinúria Paroxística Noturna
Hepatite Autoimune
Hidradenite Supurativa

Quadro 1 – Doenças rara com PCDT aprovado
(conclusão)

Doenças Raras com PCDT aprovados
Hiperplasia Adenal Congênita
Hipertensão Arterial Pulmonar
Hipoparatiroidismo
Hipotireoidismo Congênito
Homocistinúria Clássica
Ictioses Hereditárias
Imunodeficiência Primária Com Defeitos de Anticorpos
Insuficiência Pancreática Exócrina
Linfangioleiomiomatose
Lipofuscinose Ceroide Neuronal tipo 2
Lúpus Eritematoso Sistêmico
Miastenia Gravis
Mucopolissacaridose do tipo I
Mucopolissacaridose do tipo II
Mucopolissacaridose do tipo VII
Mucopolissacaridose tipo IV A
Mucopolissacaridose tipo VI
Osteogênese Imperfeita
Polineuropatia Amiloidótica Familiar

Fonte: Ministério da Saúde. PCDTs Aprovados (22).

Quanto ao tempo médio de análise, são apresentados a seguir dados para análise ordinária de pedidos de registro de produtos biológicos, para análise de petições de registro prioritizadas (nos termos da RDC n.º 204/2017) e para avaliações de pedidos de registro para o tratamento de doenças raras (nos termos da RDC n.º 205/2017) (Figura 2) (23).

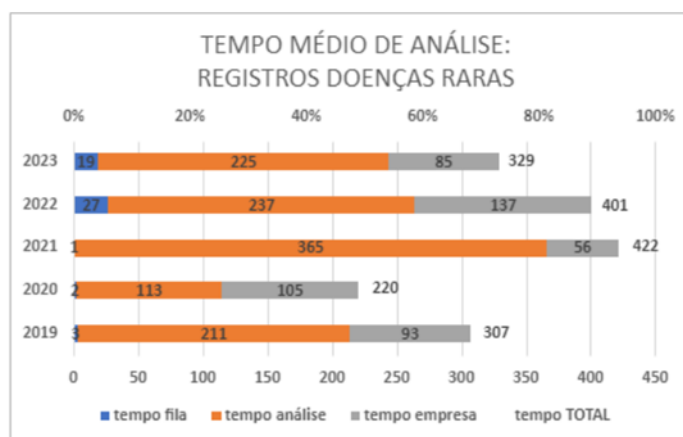


Figura 2 - Tempo médio de análise: registro de doenças raras
Fonte: Anvisa. Relatório de Gestão 2023, p.153 (23)

Ainda que tenha havido melhora nos tempos das análises priorizadas e de registro de medicamentos destinados a doenças raras, a Agência não tem conseguido atender aos prazos da Lei n.º 13.411/2016 (24), devido à redução contínua de sua força de trabalho. A área responsável pela regularização de produtos biológicos teve uma redução de quase 20% no número de servidores, desde a publicação da lei, apesar do aumento progressivo da entrada de petições e, consequentemente, do passivo de análise.

Ao longo dos últimos anos, houve um aumento gradativo das petições de ensaios clínicos para doenças raras, a partir da implementação dos critérios de priorização de análise (RDC n.º 205/2017): saindo de cerca de 8% de ensaios clínicos autorizados em 2019 para cerca de 29% autorizados em 2023 (Tabela 1) (23).

Tabela 1 - Petições de ensaios clínicos priorizadas para doenças raras.

	2019	2020	2021	2022	2023
Petições de ensaios clínicos priorizadas para doenças raras (RDC 205/2017)	21	35	61	103	86

Fonte: Anvisa. Relatório de Gestão 2023, p.177 (23).

O papel da judicialização como um mecanismo de acesso a medicamentos para doenças raras e ultrarraras

As inovações constitucionais relativas à previsão da saúde como direito fundamental social e a ausência de uma política pública de saúde capaz de concretizar os princípios da universalidade e da integralidade contribuíram para o desenvolvimento do chamado fenômeno da judicialização da saúde, onde demandas ao Judiciário passaram a buscar a satisfação de necessidades não atendidas pelo Estado.

No Brasil, as ações judiciais no campo da saúde ganharam importância nas últimas

décadas em razão do aumento significativo dos casos e de seus impactos, especialmente para o Sistema Único de Saúde (SUS). A judicialização da saúde pode ser entendida como uma situação de ampliação do acionamento do Poder Judiciário por parte de indivíduos ou grupos de indivíduos, na condição de cidadãos ou de consumidores, a fim de que sejam arbitrados conflitos destes com o Poder Executivo, com empresas privadas e pessoas físicas em matéria de saúde (12).

A judicialização emerge como uma alternativa para contornar as limitações do sistema público de saúde, refletindo as lacunas existentes na implementação efetiva das políticas públicas destinadas a população com doenças raras (12).

No SUS, as ações judiciais demandam medicamentos devido a falhas no fornecimento dos produtos incorporados e solicitam medicamentos experimentais ou aprovados para comercialização, mas não incorporados ao sistema. Essas situações podem ser mais ou menos prevalentes, a depender da localidade, e são importantes na avaliação dos impactos da judicialização da saúde (12).

A evolução das políticas públicas brasileiras, desde a criação do SUS, reflete as tensões entre os princípios da universalidade e da equidade e as demandas de um mercado farmacêutico cada vez mais globalizado. A comparação com experiências internacionais, em particular de países com sistemas de saúde universais, permite identificar tanto as especificidades do caso brasileiro quanto as possibilidades de convergência em torno de soluções inovadoras para o enfrentamento dos desafios comuns (25).

A Constituição Federal de 1988 incluiu o direito à saúde no seu artigo 6º, classificando-o como um direito fundamental social e, segundo a regra do parágrafo primeiro do artigo 5º, dotado de aplicabilidade imediata e de eficácia plena. O artigo 196 refere expressamente a obrigação precípua do Estado na efetivação deste direito, cuja titularidade é de todos, e incumbe a tarefa ao então instituído Sistema Único de Saúde (SUS) (26). Posteriormente, foi promulgada a Lei nº 8.080/1990 para regular o novo sistema de saúde pública, reforçando os princípios constitucionais da universalidade, igualdade, integralidade, descentralização e participação social. São essas previsões que fundamentam a busca judicial por medicamentos para as doenças raras (27).

A publicação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Brasil marcou um passo significativo em direção ao reconhecimento das necessidades dos pacientes com doenças raras. Essa política levou a várias iniciativas, incluindo a expansão de recursos de pesquisa, regulamentações de saúde e incorporação de novos medicamentos ao sistema de saúde. No entanto, ainda há desafios em vincular o ciclo de vida dos medicamentos

e integrar as redes de assistência de forma eficaz (28).

Na América Latina, incluindo o Brasil, as organizações da sociedade civil desempenham um papel crucial na defesa de políticas para doenças raras. Esses esforços se concentram em estabelecer leis, regulamentações e engajamento de pacientes nacionais para fortalecer a estrutura política para pacientes com doenças raras (29).

Esses grupos se especializaram em suas ações e estão presentes em diferentes espaços e serviços tradicionais de saúde, bem como por instâncias dos poderes judiciário e legislativo (29).

O aumento no número de processos judiciais para obtenção de medicamentos para doenças raras e ultrarraras indica uma deficiência na política de atenção às doenças raras, trazendo consequências para o sistema de saúde, como gastos mais elevados. Entretanto, este caminho não é identificado como o melhor nem pelos pacientes, que se dizem sempre sobressaltados pela incerteza quanto à liberação ou não da medicação, nem pelos médicos que apontam que a judicialização estigmatiza os pacientes com doenças raras como um pacientes-problema para o Estado (30).

Além do custo emocional da judicialização, existe ainda o custo das demandas burocráticas que se colocam aos profissionais de saúde que acompanham os pacientes com doenças raras. Pautado nas noções de evidência e eficácia, reiteradas vezes o judiciário exige laudos médicos que atestem as demandas dos pacientes. Entretanto, as compreensões da saúde e do direito nem sempre coincidem.

Do ponto de vista institucional de gestão do SUS e do judiciário, que atua mais diretamente na deliberação quanto ao direito de acesso à saúde, o atendimento das especificidades das doenças raras e ultrarraras esbarra no debate acerca do princípio de universalidade do SUS. Esse princípio, muitas vezes, é interpretado como abrangência em detrimento da noção de equidade no atendimento às especificidades em saúde, além do debate ético sobre a justiça da decisão de direcionar recursos para um tratamento de alto custo para poucos, em contraposição ao aporte de recursos para o investimento no tratamento de doenças que atingem um maior número de pessoas.

As inovações constitucionais relativas à previsão da saúde como direito fundamental social e a ausência de uma política pública de saúde capaz de concretizar os princípios da universalidade e da integralidade contribuíram para o desenvolvimento do chamado fenômeno da judicialização da saúde, onde demandas ao Judiciário passaram a buscar a satisfação de necessidades não atendidas pelo Estado.

A intervenção do Poder Judiciário nessas questões não elabora políticas públicas, apenas

corrige omissões do processo legislativo de assuntos que não podem depender apenas da maioria parlamentar, uma vez que o Legislativo e o Executivo não conseguem dar conta das demandas sociais. Na verdade, é necessário que a judicialização deve ser substituída por uma política pública que garanta acesso qualificado e igualitário ao tratamento, evitando distorções no planejamento da assistência farmacêutica.

Os indivíduos que participam das pesquisas clínicas com doenças raras são legalmente suportados e beneficiados pelos medicamentos do pós-estudo clínico no Brasil. A justiça é um caminho utilizado comumente para resolver problemas de acesso a saúde no Brasil, e não é diferente na busca por medicamentos que ainda estão sendo postos em estudo, que ainda não possuem registro ou são destinados especificamente para algumas doenças, como as doenças raras e ultrarraras (31, 32).

A judicialização da saúde representa um dos maiores desafios enfrentados pelo Poder Judiciário brasileiro. O número de processos judiciais relacionados à saúde cresceu exponencialmente nos últimos anos, passando de 21 mil novos processos por mês em 2020 para 61 mil em 2024. Essa crescente demanda é impulsionada pela falta de critérios claros para o acesso a tratamentos, o que sobrecarrega o Judiciário e os sistemas de saúde, gerando impactos significativos em termos econômicos, sociais e administrativos (33).

Lei nº 14.874/2024 e suas implicações para o acesso a medicamentos após estudos clínicos voltados para doenças raras e ultrarraras

O fornecimento de medicamentos pós-estudo para doenças raras no Brasil enfrenta desafios tópicos significativos. A discussão internacional sobre o fornecimento de medicamentos após estudos clínicos destaca a necessidade de um compromisso ético para garantir que os pacientes continuem a receber um tratamento eficaz após a conclusão dos estudos.

O acesso a medicamentos após a conclusão de estudos clínicos no Brasil é regulamentado de maneira clara por normativas específicas, cuja observância é requisito fundamental para a aprovação de pesquisas pelo sistema ético-regulatório vigente, representado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep).

A Resolução CNS nº 196/96 (34) teve como documentos norteadores os principais documentos internacionais (O Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinki, os documentos elaborados pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*), entre outros, que apresentavam critérios de pesquisas semelhantes, havendo assim uma integração e

ordenamento jurídico brasileiro os princípios bioéticos internacionalmente consagrados: autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. A Resolução CNS n.º 196/96 representa um marco importantíssimo para a institucionalização e o fortalecimento da ética em pesquisa no Brasil. A partir da movimentação posterior a sua publicação, começou de fato a se configurar o Sistema CEP/Conep como órgão regulador ético nacional, composto pela Comissão Nacional de ética em Pesquisa (Conep), e uma rede de Comitês de Ética em Pesquisa, distribuídos por todo o território nacional, totalizando mais de novecentos comitês de ética em pesquisa (Figura 3).

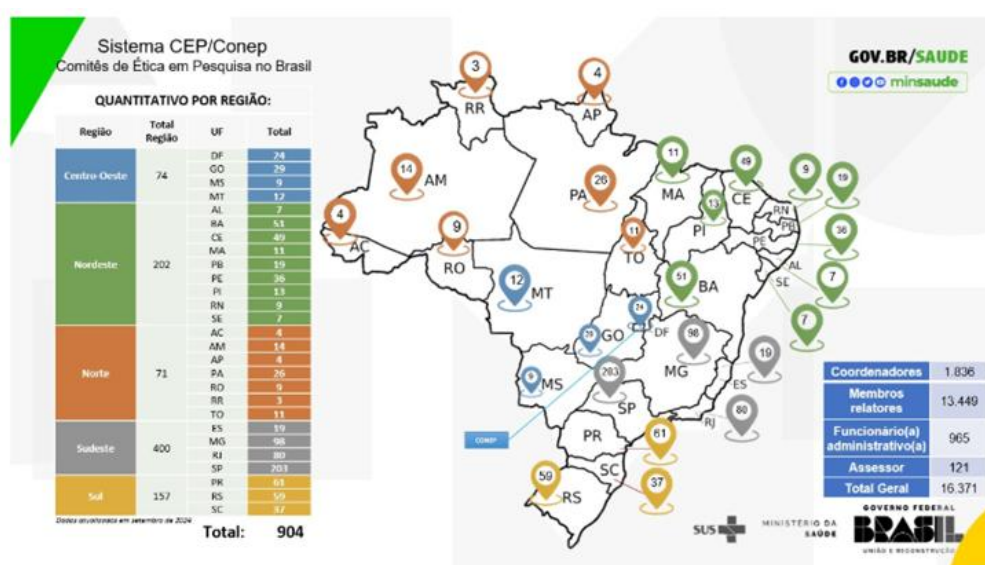


Figura 3 - Mapa dos Comitês de Ética em Pesquisa.
Fonte: Conselho Nacional de Saúde.

Publicada em dezembro de 2012, e sendo o atual documento-referência para a pesquisa com seres humanos no Brasil, a Resolução CNS n.º 466/2012 veio substituir a Resolução CNS n.º 196/96. A Resolução CNS n.º 466/2012 estabelece diretrizes que garantem aos participantes de pesquisa o acesso ao medicamento em estudo por tempo indeterminado e sem custos, desde que a medicação demonstre eficácia na melhoria da condição do paciente, conforme atestado pelo médico responsável pelo estudo ou pelo médico assistente, mediante apresentação de laudos e exames (35).

Entre outros novos itens da Resolução CNS n.º 466/2012, a norma abrange a temática do acesso ao melhor tratamento pós-estudo clínico de maneira, onde em seu item III.3, determina que as pesquisas envolvendo seres humanos devem:

- d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso

gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes; e
d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante (35).

É importante ressaltar que não existe uma resolução no Brasil que trate especificamente do fornecimento pós-estudo para doenças raras, e como discutido neste estudo, as opções de acesso a medicamentos para essas condições se somam à participação em ensaios clínicos onde os indivíduos que se envolvem em pesquisas clínicas muitas vezes o fazem com o intuito de garantir acesso a tratamentos inovadores para as patologias investigadas.

No contexto das doenças raras, a Resolução n.º 466/2012 assegura condições semelhantes para o acesso a medicamentos em fase de teste (35). No caso das doenças classificadas como ultrarraras, o CNS, em novembro de 2017, aprovou a Resolução CNS n.º 563, que estabeleceu um perímetro temporal para que os participantes de pesquisas com doenças ultrarraras recebessem de modo gratuito o tratamento oferecido no protocolo experimental. Até então, os participantes de pesquisa poderiam obter “ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes”. Com a nova Resolução CNS n.º 563 de 2017, esses participantes passaram a ter direito ao tratamento pós-estudo pelo período de até cinco anos após o registro do produto no país pela Anvisa (36).

O Brasil explorou mecanismos inovadores para acesso de autorização de pré-comercialização, como acesso antecipado por meio de protocolos de pesquisa clínica e acordos de compartilhamento de risco. Essas estratégias visam abordar necessidades médicas não atendidas e reduzir custos para o sistema público de saúde (33).

Os pacientes que não são elegíveis aos ensaios clínicos, podem ter acesso a medicamentos que ainda não possuem registro na Anvisa, por meio dos programas de acesso expandido, no qual o medicamento precisa estar em fase III de desenvolvimento clínico e destinado a um grupo de pacientes, e uso compassivo, que é para uso pessoal e pode estar em qualquer fase de desenvolvimento clínico. Esses pacientes, que tem com doenças graves e sem alternativa terapêutica, podem ter acesso aos medicamentos a critério da avaliação médica, considerando o potencial benefício com o tratamento. Ainda, há o programa de fornecimento de medicamento pós-estudo, no qual há disponibilização gratuita de medicamento aos participantes de pesquisa, sendo aplicável nos casos de encerramento do estudo ou quando finalizada a participação. O ingresso nesses programas depende da autorização prévia pela

Anvisa (37).

A ética em pesquisa no Brasil vive neste momento um momento de mudanças e expectativas, com implicações diretas ao sistema ético regulatório vigente. Em maio de 2024 foi homologado a Lei nº 14.874/2024 (38), conhecida como Lei Geral de Pesquisa Clínica, representa um marco significativo para a pesquisa científica no Brasil. Após anos de discussão e tramitação, essa legislação estabelece um novo conjunto de regras e princípios para a condução de pesquisas com seres humanos no Brasil. A nova lei reforça a importância da ética em todas as etapas da pesquisa, garantindo a proteção dos direitos e a segurança dos participantes, o acesso a informações claras e completas sobre os estudos, incluindo os riscos e benefícios envolvidos, o consentimento dos participantes será obtido de forma livre e esclarecida, assegurando que eles compreendam os procedimentos e possam tomar decisões conscientes (38).

A lei cria mecanismos de vigilância e controle instituindo o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa, que será um sistema nacional com o objetivo de fortalecer a avaliação ética das pesquisas e promover a harmonização das normas em todo o território nacional (38).

A implementação da nova lei ainda está em curso, e desafios como a capacitação de profissionais, a atualização de sistemas e a adaptação das instituições de pesquisa podem gerar atrasos e dificuldades na aplicação das novas normas. A garantia de acesso a tratamentos após o término da pesquisa é um ponto discutível e importante da lei, mas o prazo de cinco anos pode ser insuficiente para algumas doenças, especialmente as raras e ultrarraras.

A coordenação entre os diferentes níveis de governo (federal, estadual e municipal) é fundamental para a implementação da lei, mas pode ser desafiadora, especialmente em um país com grandes dimensões e diversidade regional.

Em relação ao sistema anterior, a nova lei apresenta avanços a serem considerados, como a maior clareza das normas e a criação do Sistema Nacional de Ética em Pesquisa. No entanto, alguns pontos podem ser considerados retrocessos ou lacunas. O sistema atual, em alguns casos, permitia maior flexibilidade na condução de pesquisas, o que pode ter sido limitado pela nova legislação. A centralização da análise ética em pesquisas multicêntricas pode reduzir a autonomia dos CEP locais.

É importante ressaltar que a avaliação da nova lei é um processo contínuo. A experiência prática e o feedback dos diferentes atores envolvidos na pesquisa clínica serão fundamentais para identificar os pontos que precisam ser aprimorados e propor ajustes à legislação.

CONSIDERAÇÕES

O Sistema Único de Saúde (SUS) é reconhecido como um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, enfrentando o desafio de oferecer cuidados de saúde em um país de proporções continentais, com mais de 211 milhões de habitantes. Nesse contexto, 71,5% da população depende exclusivamente do sistema público para acesso a diagnósticos e tratamentos relacionados à saúde (39).

O SUS enfrenta desafios significativos na disponibilização de medicamentos para doenças raras e ultrarraras. A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR) busca melhorar o acesso a esses tratamentos, mas enfrenta barreiras como a escassez de evidências robustas para a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e os altos custos dos medicamentos órfãos. As lacunas incluem a falta de protocolos claros para distribuição e a limitação de recursos, o que dificulta a equidade no acesso.

O Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014, instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. A PNAIPDR buscou melhorar o acesso aos serviços de saúde, mas enfrenta barreiras significativas, mesmo com as garantias constitucionais ao direito à saúde, esses obstáculos decorrem de problemas sistêmicos que afetam todas as etapas do cuidado (40).

A judicialização é uma via comum para pacientes que buscam acesso a medicamentos essenciais para doenças raras e ultrarraras. Embora possa garantir tratamentos, ela levanta questões sobre a sustentabilidade do sistema de saúde e a equidade no atendimento. A judicialização pode desequilibrar a gestão de recursos, concentrando-os em casos individuais, em detrimento de uma abordagem mais ampla e equitativa.

A Lei nº 14.874/2024 estabelece que os participantes de estudos clínicos devem receber medicamentos experimentais gratuitamente por pelo menos cinco anos após a conclusão do estudo (38). Embora essa medida proteja os participantes, pode desestimular patrocinadores devido aos custos adicionais, impactando negativamente a condução de pesquisas em doenças raras. A implementação eficaz depende de regulamentações claras para evitar insegurança jurídica e garantir o acesso a novos tratamentos.

Para um alinhamento da PNAIPDR foram necessárias atualizações e um fortalecimento em aspectos específicos para aumentar o número de medicamentos órfãos disponíveis, ao mesmo tempo, garantir que esses tratamentos sejam acessíveis a todos os pacientes que deles necessitam. A evolução das políticas públicas, adaptando-se às necessidades emergentes da população afetada por essas condições raras estão em constante efetivação, sendo a Portaria nº

981, de 21 de maio de 2014, a primeira alteração da PNAIPDR que instituiu incentivos financeiros de custeio, acrescentando novos dispositivos e introduzindo a necessidade de oferta de atenção diagnóstica e terapêutica para grupos específicos de doenças raras nos dois eixos temáticos, o que incluiu o aconselhamento genético e ampliou a definição para incluir "outras doenças raras de origem não genética (41).

Outra atualização relevante foi a Portaria nº 1.029, de 19 de outubro de 2021, que consolidou o compromisso do governo com a PNAIPDR, ao proporcionar maior clareza e estruturação dos serviços de atenção integral às pessoas com doenças raras. Ela representa um marco na tentativa de superar os desafios enfrentados por pacientes e seus familiares, promovendo equidade e acessibilidade no âmbito do SUS. Entre os principais impactos estão a ampliação e regulamentação da rede de cuidados, com critérios claros para funcionamento dos serviços especializados; o avanço no diagnóstico precoce e tratamento, por meio de protocolos clínicos específicos; e a integração dos níveis de atenção à saúde para um cuidado mais coordenado. A Portaria nº 1.029, de 19 de outubro de 2021 também reforça a capacitação dos profissionais de saúde, o apoio emocional e financeiro às famílias e cuidadores, e a criação de mecanismos de monitoramento e avaliação para garantir maior eficiência na implementação da política (42).

A criação da Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras (CTA de Doenças Raras) pelo Ministério da Saúde, por meio da Portaria GM/MS nº 3.132 de 19 de fevereiro de 2024, representa um marco importante e mais recente no fortalecimento da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR). Como um órgão técnico, consultivo e educativo, com caráter interinstitucional e multiprofissional, a CTA tem como objetivo principal contribuir para o aperfeiçoamento das políticas voltadas às doenças raras, promovendo discussões que abarquem questões relacionadas ao atendimento no Sistema Único de Saúde (SUS).

A relevância dessa iniciativa está em sua capacidade de oferecer um fórum especializado que assessora diretamente o Ministério da Saúde na formulação de estratégias mais direcionadas e eficientes. Tal medida possibilita a adoção de abordagens coordenadas e integradas, essenciais para enfrentar os desafios característicos das doenças raras. Isso inclui a melhoria no acesso ao diagnóstico, tratamentos e suporte contínuo, fatores que impactam diretamente a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

Outro ponto de destaque é o incentivo à integração entre diferentes setores e profissionais da saúde envolvidos no cuidado às pessoas com doenças raras. A troca de conhecimentos e experiências dentro de uma perspectiva interinstitucional e multiprofissional

facilita o desenvolvimento de diretrizes e protocolos específicos mais alinhados às necessidades desses pacientes, reduzindo as lacunas que ainda persistem nos cuidados oferecidos no Brasil. O papel educativo da CTA contribui para a sensibilização de profissionais e gestores da saúde, ajudando a consolidar uma rede de apoio que vai além das questões técnicas, abordando também os aspectos humanísticos e sociais que envolvem as doenças raras. A Portaria GM/MS nº 3.132 não só fortalece a implementação da PNAIPDR, mas também inaugura uma nova etapa no enfrentamento das condições raras no Brasil. A iniciativa demonstra um avanço importante, mas ainda resta a necessidade de monitorar sua efetividade a longo prazo, garantindo que as ações propostas sejam efetivamente implementadas e atendam às demandas específicas dos pacientes com doenças raras.

Entre os principais entraves que a PNAIPDR enfrenta, estão os processos da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para medicamentos destinados a doenças raras que enfrenta desafios globais relacionados à escassez de evidências robustas e aos elevados custos. Estudos destacam que a ATS tradicional, baseada em análises de custo-efetividade e evidências científicas rigorosas, pode se tornar uma barreira para a incorporação desses medicamentos, sendo necessárias adaptações que incluam critérios sociais e humanísticos, como necessidades de pacientes e cuidadores. Iniciativas internacionais, como as do NICE - *National Institute for Health and Care Excellence* no Reino Unido e da *Haute Autorité de Santé* - HAS na França, exemplificam estratégias que conciliam lacunas de evidências com abordagens de financiamento e registro contínuo. No Brasil, a implementação de comitês especializados na Conitec, bem como o uso de parâmetros adaptados, como *Quality-Adjusted Life Years* (QALY), uma medida de saúde que combina a duração da vida de uma pessoa com a qualidade de vida durante esse período (43).

O alto custo dos medicamentos órfãos e a falta de protocolos claros para sua distribuição dificultam o acesso equitativo. Além disso, as tensões entre os princípios de universalidade e equidade nas políticas públicas refletem um dilema ético em um sistema de saúde com recursos limitados.

A judicialização surge como uma alternativa para muitos pacientes que buscam acesso a medicamentos essenciais. Embora esse mecanismo possa garantir tratamentos, ele também levanta questões sobre a sustentabilidade do sistema de saúde e a equidade no atendimento. A análise da Lei nº 14.874/2024 (38) que estabelece princípios e diretrizes para a condução de pesquisas com seres humanos no Brasil, incluindo disposições que impactam o acesso a medicamentos para doenças raras, a lei prevê a obrigatoriedade de fornecimento gratuito de medicamentos experimentais aos participantes por um período mínimo de cinco anos após a

conclusão do estudo. Embora essa medida vise proteger os participantes, há preocupações de que possa desestimular patrocinadores a conduzirem pesquisas no Brasil, especialmente em áreas de doenças raras, devido aos custos adicionais envolvidos. A implementação eficaz da lei dependerá da publicação de decretos regulamentadores que esclareçam procedimentos e obrigações. A ausência de regulamentação clara pode gerar insegurança jurídica, afetando negativamente a condução de pesquisas clínicas e, consequentemente, o acesso a novos tratamentos para doenças raras.

De acordo com o *Rare Diseases International* (RDI) (43), existem dez áreas que os governos e os decisores políticos em todo o mundo podem considerar para impactar positivamente o acesso a diagnósticos, tratamentos e cuidados de qualidade e atempados para as DR:

- Aceitação social e cultural, igualdade e inclusão de pessoas que vivem com DR;
- Coleta e compartilhamento de dados sistemáticos e padronizados;
- Reconhecimento político e uma estrutura política e orçamento dedicados aos DRs;
- Disponibilidade, acessibilidade e cobertura de exames e medicamentos para DRs;
- Foco na prevenção e triagem;
- Ampla disponibilidade de conhecimento especializado, serviços especializados e padrões de atendimento;
- Coordenação de cuidados entre sistemas de saúde descentralizados ou fragmentados;
- Considerações geográficas e culturais;
- Apoio à infraestrutura tecnológica e uso de telemedicina; e
- Capacitação de pacientes e familiares para o autocuidado e a defesa.

CONCLUSÃO

O acesso a medicamentos para doenças raras no Brasil, embora tenha avançado significativamente com a implementação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), ainda enfrenta desafios estruturais, éticos e normativos que refletem a complexidade dessas condições no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Esses desafios demandam soluções coordenadas que equilibrem princípios de equidade, sustentabilidade e inovação.

Inicialmente, é importante reconhecer que a PNAIPDR representou um marco importante ao criar diretrizes específicas e incentivos financeiros para atender às demandas de

um grupo historicamente negligenciado. No entanto, a escassez de evidências robustas, a alta complexidade diagnóstica e os custos elevados dos medicamentos órfãos destacam a insuficiência de abordagens tradicionais, como a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), no contexto das doenças raras. A análise de custo-efetividade, aplicada de forma isolada, pode se tornar uma barreira que, embora tecnicamente justificável, ignora o impacto social e humanístico de tais condições. A adoção de parâmetros como o *Quality-Adjusted Life Years* (QALY) e a inclusão de critérios qualitativos no processo de ATS, como demonstrado por iniciativas internacionais (e.g., NICE no Reino Unido e HAS na França), são modelos que poderiam ser adaptados à realidade brasileira.

O avanço proporcionado pela Portaria nº 1.029/2021 e a criação da Câmara Técnica Assessora de Doenças Raras (CTA) pela Portaria GM/MS nº 3.132/2024 demonstram o compromisso do governo brasileiro em enfrentar essas lacunas. Essas iniciativas consolidaram esforços para ampliar o acesso ao diagnóstico precoce, integrar níveis de atenção à saúde e reforçar a capacitação de profissionais e o suporte às famílias. No entanto, ainda é necessária uma abordagem mais estratégica para monitorar e avaliar a efetividade dessas ações, garantindo que a implementação da política não fique restrita ao papel.

A judicialização da saúde continua sendo um fenômeno central na busca de pacientes por medicamentos não incorporados no SUS. Apesar de assegurar acesso em casos específicos, ela sobrecarrega o sistema e gera disparidades, expondo um dilema ético entre o direito individual à saúde e a sustentabilidade coletiva do sistema. Adicionalmente, a Lei nº 14.874/2024, ao exigir o fornecimento gratuito de medicamentos experimentais por cinco anos após estudos clínicos, levanta preocupações quanto à viabilidade econômica para os patrocinadores, especialmente em áreas de medicamentos órfãos, destacando a necessidade de regulamentações claras e equilibradas.

Por outro lado, a visão proposta pelo *Rare Diseases International* (RDI) oferece uma perspectiva mais ampla e sistemática. A implementação de medidas como a coordenação de cuidados em sistemas descentralizados, o incentivo à telemedicina e o empoderamento de pacientes e familiares se alinha à necessidade de superar as desigualdades regionais e a fragmentação do SUS. Essas estratégias são essenciais para garantir que o atendimento às pessoas com doenças raras transcenda barreiras geográficas, culturais e econômicas.

O Brasil enfrenta um dilema crítico entre a universalidade prevista pela Constituição e as limitações práticas do SUS. Para avançar, é fundamental que as políticas públicas ampliem sua capacidade de lidar com as especificidades das doenças raras, adotando soluções que considerem não apenas a viabilidade econômica, mas também os impactos sociais e éticos. A

consolidação de uma rede de cuidados equitativa e sustentável exige um esforço contínuo de adaptação, que inclua o fortalecimento da infraestrutura, incentivos à pesquisa, estratégias de financiamento e, acima de tudo, o reconhecimento das necessidades dos pacientes como prioridade central.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Síndrome de Guillain Barré [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/g/sindrome-de-guillain-barre>.
2. The Lancet Global Health. O panorama das doenças raras em 2024. *The Lancet Global Health* [Internet]. 2020 Mar, 12(3):e341-e341. doi: 10.1016/s2214-109x(24)00056-1.
3. Xavier DB. Da judicialização da saúde sob a luz dos direitos humanos e da jurisprudência do Supremo Tribunal Federal [trabalho de conclusão de curso na Internet]. Mato Grosso do Sul: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Direito; 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/7017>.
4. Boy R, Schawartz IVD, Krug BC, Santana-da-Silva LC, Steiner CE, Acosta AX, *et al.*. Questões éticas relacionadas ao acesso a medicamentos órfãos no Brasil: o caso da mucopolissacaridose tipo I. *J Med Ethics* [Internet]. 2011 Abr, 37(4):233-239. doi: 10.1136/JME.2010.037150.
5. Moraes MFRC de. Doenças Raras e o Fornecimento de Medicamentos Pelo Estado: Um Debate Bioético Sobre a Importância da Vida Humana, a Judicialização da Vida e as Conquistas dos Portadores de Doenças Raras e Ultrarraras no Brasil [tese na Internet]. Porto: Universidade do Porto, Faculdade de Medicina, 2023. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10216/158388>.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Doenças raras - Informações gerais [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/doencas-raras/informacoes-gerais>
7. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria n.º 81, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica [Internet]. Brasília. Jan 20 2009 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0081_20_01_2009.html.
8. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Produtos [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa [citado em 2024 Dez 26]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/saneantes/registro-de-produtos>
9. Organização Mundial da Saúde. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization [Internet], 2021 [citado em 2024 Dez 26]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>
10. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, *et al.* A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2020 Jan 28;7. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00416>.

11. Gonzaga-Jauregui C, Salazar C, MacDonald J, Reichardt JKV, Groft SC. ERCAL, a regional initiative for rare diseases in Latin America and the Caribbean. *Rare Disease and Orphan Drugs Journal* [Internet]. 2024 Feb 27; 3(1). DOI: 10.20517/rdodj.2023.48.
12. Vieira FS. Judicialização e direito à saúde no Brasil: uma trajetória de encontros e desencontros. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2023 Feb 17;57(1):1. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/VJQ34GLNDB49xYVrGVKgDVF/?format=pdf&lang=pt>.
13. Bezerra CN, Rocha SHD de N, Baldini NLF, Chaves BV de Ávila. Impacto da judicialização da saúde nas políticas públicas do SUS. *Braz. J. Hea. Rev.* [Internet]. 2023 May 24 [cited 2025 Jan. 18];6(3):10599-617. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/60077>
14. Bermudez JAZ, Costa JCS da, Noronha JC de, organizadores. Desafios do acesso a medicamentos no Brasil [e-book]. Rio de Janeiro: Edições Livres, 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41803>.
15. Nerkar P, Patil AP, Ahire MV, Mahajan SR, Rausing SD. Drug Product and Drug Substance (CADIFA) Registration process in Brazil. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*[Internet]. 2023 Set, 11(3): 11–21. DOI: <https://doi.org/10.22270/ijdra.v11i3.607>.
16. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras [Internet]. Brasília. Dez 29 2017 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28/12/2017](#).
17. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos [Internet]. Brasília. Dez 28 2017 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 27/12/2017](#).
18. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 293, de 15 de julho de 2019. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017 [Internet]. Brasília. Jul 17 2019 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 293, de 15/07/2019](#).
19. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 948, de 12 de dezembro de 2024. Dispõe sobre os requisitos sanitários para a regularização de medicamentos de uso humano. [Internet]. Brasília. Dez 17 2024 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 948, de 12/12/2024](#).
20. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos registrados para doenças raras [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sectorregulado/regularizacao/medicamentos/doencas-raras/medicamentos-registrados-para-doencas-raras>.
21. Floriano FR, Boeira L, Biella C de A, Pereira VC, Carvalho M, Barreto JOM, et al.

Strategies to approach the judicialization of health in Brazil: an evidence brief. *Ciencia & Saude Coletiva* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Dez 26];28(1):181–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36629563/>.

22. Brasil. Ministério da Saúde. PCDTs Aprovados — Ministério da Saúde [Internet]. www.gov.br: Ministério da Saúde. 2024 Abr 5 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/pcdt/aprovados?b_start:int=0

23. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Gestão 2023 [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2024 [cited 2024 Dec 21] p. 326. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-gestao/Relatorio_de_Gestao_2023.pdf#page=3.08

24. Brasil. Lei n.º 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro. [Internet]. Brasília. Dez 29 2016 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Lei/L13411.htm.

25. United Nations. United Nations Millennium Development Goals [Internet]. Un.org. United Nations; 2015. Disponível em: <https://www.un.org/millenniumgoals/bkgd.shtml>.

26. Brasil. [Constituição (1998)]. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 2024

27. Brasil. Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências [Internet]. Brasília. Set 20 1990 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8080.htm

28. Cunico C, Vicente G, Leite SN. Initiatives to Promote Access to Medicines After the Publication of National Policy on Comprehensive Care of People With Rare Diseases in Brazil. 2021 Nov 11. PREPRINT (Version 1). Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1000508/v1>

29. Gonzaga-Jauregui C, Salazar C, MacDonald J, Reichardt JKV, Groft SC. ERCAL, a regional initiative for rare diseases in Latin America and the Caribbean. *Rare Disease and Orphan Drugs Journal* [Internet]. 2024 Feb 27; 3(1). DOI: 10.20517/rdodj.2023.48

30. Acordo sobre judicialização da saúde contempla tratamentos de doenças raras desde que sejam eficazes e seguros [Internet]. Secretaria de Comunicação Social . 2024 [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://www.gov.br/secom/pt-br/fatos/brasil-contra-fake/noticias/2024/10/acordo-sobre-judicializacao-da-saude-contempla-tratamentos-doencas-raras-desde-que-sejam-eficazes-e-seguros>

31. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano W de A, Gibbon S. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2019 Sep 26; 24:3637–50. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.01612019>.
32. Pires S, Pardal V. Entenda julgamento do STF sobre critérios para fornecimento de medicamentos de alto custo [Internet]. *Stf.jus.br*. 2024. Disponível em: <https://noticias.stf.jus.br/postsnoticias/entenda-julgamento-do-stf-sobre-criterios-para-fornecimento-de-medicamentos-de-alto-custo/>
33. Falavigna M, Migliavaca C, Tanaka E, Santos M. Mecanismos inovadores de acesso pré-comercialização a tecnologias para doenças raras no Brasil: um estudo de caso de alfafabinafuspe para mucopolissacaridose tipo II. *JBES* [Internet]. 10º de abril de 2023 [citado 2024 Dez 26];15(1):67-70. Disponível em: <https://jbes.com.br/index.php/jbes/article/view/42>
34. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n.º 196, de 10 de outubro de 1996. O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 1996, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei n.º 8.142, de 28 de dezembro de 1990, resolve: Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília, 1996 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html.
35. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n.º 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. Brasília, 2012 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [resolucao-no-466.pdf](#).
36. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.º 563, de 10 de novembro de 2017 [Internet]. Brasília. Dez 11 2017: 109. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/aceso-a-informacao/legislacao/resolucoes/2017/resolucao-no-563.pdf>.
37. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 38, de 12 de Agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. [Internet]. Brasília. Ago 12 2013 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html.
38. Brasil, Lei n.º 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos [Internet]. Brasília, 2024 Maio 29 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [L14874](#)
39. Souza Júnior PR de, Szwarcwald CL, Damacena GN, Stopa SR, Vieira MLFP, Almeida W da S de, *et al.* Cobertura de plano de saúde no Brasil: análise dos dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2021 Jun; 26(suppl 1): 2529–41. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021266.1.43532020>.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras – PNAIPDR [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, [s.d.]. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educamunicacao-em-doencas-raras/pnaipdr/politica-nacional-de-atencao-integral-as-pessoas-com-doencas-raras-pnaipdr>.

41. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.º. 981, de 21 de maio de 2014. Altera, acresce e revoga dispositivos da Portaria nº 199/GM/MS, de 30 de janeiro de 2014, que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial da União [Internet]. 2014 Maio 21. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0981_21_05_2014.html.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1.029, de 19 de outubro de 2021. Altera atributo de procedimentos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.. Diário Oficial da União [Internet]. 2021 Out 19. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2021/prt1029_27_10_2021.html.

43. Nascimento LR da S, Andrade MC de, Zimmermann I. Estratégias de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) para medicamentos para doenças raras: uma revisão rápida de escopo. JBES [Internet]. 2023 Ago 10; 15(2):116-28. Disponível em;

<https://doi.org/10.21115/JBES.v15.n2.p116-28>.

44. Rare Diseases International Rare Diseases International. *Rare Diseases International* [Homepage]. Disponível em: <https://www.rarediseasesinternational.org/>.

5. CONCLUSÕES FINAIS

O processo de construção das políticas públicas voltadas para doenças raras no Brasil foi fortemente influenciado por diretrizes internacionais, especificamente as identificadas neste estudo e estabelecidas pelos Estados Unidos e União Europeia. O marco inicial e oficial dessa trajetória no Brasil foi a Portaria do Ministério da Saúde nº 199, de 2014, que instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR).

No entanto, é fundamental reconhecer que as especificidades socioeconômicas, geográficas e políticas do Brasil criaram um contexto que limitou a adoção integral das melhores práticas internacionais. Assim, muitos aspectos positivos das políticas estrangeiras não foram plenamente incorporados nas normativas brasileiras.

A pesquisa revelou a importância de um instrumento legal mais sólido e abrangente juridicamente para garantir a integridade da PNAIPDR, o acesso a tratamentos e fortalecimento da pesquisa no Brasil.

A fragilidade da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (PNAIPDR), que se mantém como uma portaria e não como uma lei federal, exemplifica essa vulnerabilidade.

A apreciação das políticas públicas para doenças raras existentes no Brasil e dos protocolos de pesquisa para doenças raras com seres humanos submetidos ao sistema CEP/Conep no período de 2013 a 2023, indicam que o Brasil tem avançado na formulação de diretrizes para doenças raras, porém, ainda enfrenta barreiras significativas que comprometem o acesso equitativo a medicamentos órfãos e a implementação de resultados das pesquisas.

Embora a pesquisa clínica tenha apresentado crescimento no período estudado, ainda existem desafios relacionados à infraestrutura e à captação de recursos, apontando uma complexa intersecção entre desafios e oportunidades.

Em contraste, embora o Brasil possua um Sistema Único de Saúde (SUS) que preconiza a universalidade e integralidade do atendimento, a realidade enfrentada por pacientes com doenças raras revela uma lacuna significativa na garantia desses direitos.

No entanto, a análise dos dados revela a necessidade de maior investimento em pesquisa clínica no Brasil, especialmente em estudos clínicos de fase inicial (os estudos em fases iniciais I e II na pesquisa clínica de doenças raras são etapas fundamentais no desenvolvimento de novos tratamentos ou terapias para condições médicas que afetam um número limitado de pessoas), e multicêntricos, pesquisas clínicas realizadas em várias localidades ou centros de investigação diferentes, ao invés de ocorrerem em um único centro. Esses estudos envolvem a

colaboração entre diversos hospitais, clínicas, universidades ou outras instituições de pesquisa, com o objetivo de recrutar um número maior de participantes e aumentar a representatividade dos resultados.

Desde sua implementação, a política nacional tem passado por atualizações, mas sua fragilidade persiste, uma vez que permanece como uma portaria do Ministério da Saúde. Essa situação impacta negativamente não apenas na efetivação dos direitos dos pacientes, mas também na capacidade do Brasil de fomentar novas pesquisas no campo das doenças raras.

Ao analisarmos o processo de construção das políticas públicas brasileiras em comparação com as internacionais, fica evidente que o Brasil precisa avançar significativamente em várias áreas: no incentivo à produção de medicamentos, na formação de parcerias com associações e outros atores, e na melhoria dos processos de registro e incorporação desses produtos no SUS. É crucial também otimizar os prazos regulatórios e buscar colaborações em estudos multicêntricos internacionais.

A pesquisa realizada nos últimos dez anos revela que a maioria dos estudos clínicos sobre doenças raras no Brasil concentrou-se em ensaios de fase III, onde as moléculas já estão sendo testadas em pacientes. Além disso, observa-se uma predominância de estudos observacionais em detrimento de intervenções diretas. Essa realidade indica uma necessidade urgente de fortalecer a pesquisa clínica em doenças raras e promover investigações em fases iniciais. Conhecer a epidemiologia dessas condições é insuficiente se não acompanhada por esforços para garantir acesso a novos tratamentos e diagnósticos.

Outro aspecto relevante diz respeito aos medicamentos desenvolvidos e registrados no Brasil. A análise mostra que nem todos os medicamentos pesquisados no país são efetivamente registrados na ANVISA, resultando em barreiras adicionais para a incorporação de novas tecnologias. Assim, o gargalo desse cenário se concentra no acesso limitado a terapias inovadoras, prolongando as dificuldades para que os pacientes obtenham os tratamentos adequados.

Ademais, o sistema judicial tem sido uma alternativa para muitos pacientes que buscam acesso a medicamentos caros e essenciais. Contudo, essa via é marcada por lentidão e complexidade, causando sofrimento tanto aos pacientes quanto às suas famílias. O governo federal tem enfrentado altos custos decorrentes da judicialização relacionada ao tratamento de doenças raras.

Esta análise permite destacar três aspectos cruciais para o debate sobre doenças raras no Brasil: as fragilidades das políticas públicas existentes, o perfil dos estudos realizados entre 2013 e 2023 e as diversas formas de acesso aos medicamentos órfãos. Essa tríade evidencia um

processo que necessita ser revisto e fortalecido sob perspectivas jurídicas, éticas, sociais e econômicas.

A análise dos protocolos de pesquisa entre 2013 e 2023 mostra um crescimento no interesse por estudos sobre doenças raras, mas também evidencia a necessidade de estabilidade nas políticas para sustentar esse avanço. Portanto, é imperativo que o Brasil busque não apenas adotar melhores práticas internacionais, mas também implementar um sistema regulatório que assegure o acesso equitativo a medicamentos órfãos.

A participação ativa da sociedade civil e o controle social são fundamentais para reconstruir esse cenário em colaboração com diversos segmentos envolvidos na saúde pública.

Além disso, a predominância de estudos observacionais e unicêntricos sugere uma lacuna na realização de pesquisas mais robustas e diversificadas, essenciais para o desenvolvimento de novas terapias. A necessidade de um suporte contínuo e de uma infraestrutura adequada para a pesquisa clínica é evidente, uma vez que a compreensão da epidemiologia das doenças raras não se traduz automaticamente em acesso a tratamentos eficazes.

As doenças raras representam um desafio complexo para a saúde pública, exigindo uma resposta coordenada e multidisciplinar. A pesquisa científica é a chave para o desenvolvimento de novas terapias e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O Brasil possui um grande potencial para se tornar um líder mundial na pesquisa em doenças raras, mas é preciso investir em infraestrutura, capacitação de pesquisadores e criação de parcerias com instituições nacionais e internacionais.

A busca por políticas públicas eficazes tem sido constante, porém, a fragilidade da legislação atual e as desigualdades no acesso aos serviços de saúde ainda são obstáculos a serem superados.

Para avançar nessa direção, é necessário elaborar uma lei específica para doenças raras, com mecanismos de financiamento e acompanhamento, ampliar a rede de atendimento e fortalecer a capacitação dos profissionais de saúde, promover e incentivar a pesquisa clínica e a inovação tecnológica, com foco no desenvolvimento de novos tratamentos e diagnósticos, agilizar os processos de registro e incorporação de novos medicamentos no SUS, ampliar a cobertura dos tratamentos e fortalecer a participação da sociedade civil e associações de pacientes na formulação e implementação das políticas públicas.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Internet]. 2019 [citado 2019 Fev 19]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria n.º 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 [Internet]. Brasília. Jan 30 2014 [citado 2023 Ago 5]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.
3. Ferreira CR. The burden of rare diseases. Am J Med Genet A [Internet]. 2019 Jun;179(6):885-892. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>
4. Cunico C, Leite SN. Rare diseases: proposition of a list based on the Brazilian Health System. Expert Opinion on Orphan Drugs [Internet]. 2022 Oct 16;10(1):28–33 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21678707.2022.2134008>
5. Dawkins, M.S. (2017), Animal welfare with and without consciousness. J Zool, 301: 1-10. Disponível em : <https://doi.org/10.1111/jzo.12434>.
6. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H *et al.* How many rare diseases are there? Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. 2020 Feb 1;19(2):77–8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00180-y>
7. Santos ACC dos.). Onde os raros são comuns: relatos, estratégias e reflexões acerca dos "clusters" em genética médica populacional [Tese de Doutorado] [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular; 2022. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/250225>.
8. Vieira DKR, Attianezi M, Horovitz DD, Llerena Jr JC. Atenção em genética médica no SUS: a experiência de um município de médio porte. Physis [Internet]. 2013; 23(1):243-261. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312013000100014>.
9. Luz G dos S, Silva MRS da, DeMontigny F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. Acta paul enferm [Internet]. 2015 Set; 28(5): 395-400. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201500067>.
10. Pogue RE, Cavalcanti DP, Shanker S, Andrade AV Aguiar LR, Carvalho JL de, *et al.* Rare genetic diseases: update on diagnosis, treatment and online resources. Drug Discov Today [Internet]. 2018 Jan;23(1):187-195. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.11.002>.
11. Harari S, Humbert M. Ultra-rare disease: an European perspective. European Respiratory Review [Internet]. 2020 Jun 30;29(156):200195. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0195-2020>.

12. Lee S, Choi M. Ultra-rare Disease and Genomics-Driven Precision Medicine. *Genomics Inform* [Internet]. 2016 Jun;14(2):42-5. Disponível em: <https://doi.org/10.5808/GI.2016.14.2.42>.
13. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.º 563, de 10 de novembro de 2017 [Internet]. Brasília. Dez 11 2017: 109. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/aceso-a-informacao/legislacao/resolucoes/2017/resolucao-no-563.pdf>.
14. Leslie M. Jumpstarting Research into Neglected Diseases. *Cell* [Internet]. 2006 Nov;127(3):443–5. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(06\)01352-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867406013523%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(06)01352-3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867406013523%3Fshowall%3Dtrue).
15. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria n.º 81, de 20 de janeiro de 2009. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica [Internet]. Brasília. Jan 20 2009 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt0081_20_01_2009.html.
16. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria n.º 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. [Internet]. Brasília. Jan 29 2007 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt0204_29_01_2007_comp.html.
17. Penido A. Ministério da Saúde destina maior orçamento da história para assistência farmacêutica [Internet]. Agência Gov. Nov 27 2024 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: <https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202411/ministerio-da-saude-destina-maior-orcamento-da-historia-para-assistencia-farmaceutica>.
18. Brasil. Lei n.º 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS [Internet]. Brasília. Abr 29 2011 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112401.htm.
19. Brasil. Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências [Internet]. Brasília. Set 20 1990 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8080.htm.
20. Brasil. Ministério da Saúde. PCDTs Aprovados — Ministério da Saúde [Internet]. www.gov.br: Ministério da Saúde. 2024 Abr 5 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/pcdt/aprovados?b_start:int=0
21. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC PCDT em elaboração [Internet]. www.gov.br: Ministério da Saúde. 2024 Out 1 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>.

22. Coutinho ALF, Silva DC da, Falcão EN, Frederico JMDBT, Fonseca MAP da, Dominato RB, *et al.* Desafios do profissional de saúde frente às doenças raras. ANALECTA-Centro Universitário Academia [Internet]. 2020; 8(1). Disponível em: <https://seer.uniacademia.edu.br/index.php/ANL/article/viewFile/3381/2375#>.
23. Brasil. Lei n.º 13.930, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei nº 10.332, de 19 de dezembro de 2001, para garantir aplicação de percentual dos recursos do Programa de Fomento à Pesquisa em Saúde em atividades relacionadas ao desenvolvimento tecnológico de medicamentos, imunobiológicos, produtos para a saúde e outras modalidades terapêuticas destinados ao tratamento de doenças raras ou negligenciadas. [Internet]. Brasília. Dez 11 2016 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/113930.htm.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Estabelecimentos habilitados [Internet]. www.gov.br: Ministério da Saúde. 2024 Abr [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/politica-de-saude/estabelecimentos-habilitados>.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Linha de cuidados [Internet]. www.gov.br: Ministério da Saúde. 2024 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/linha-de-cuidados>
26. Brasil. Ministério da Saúde. Legislação — Ministério da Saúde [Internet]. www.gov.br: Ministério da Saúde. 2024 Fev 21 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras/legislacao>.
27. Universidade Federal de São Paulo (Brasil). 28/02: Dia Mundial das Doenças Raras. Unifesp [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 20]. Disponível em: <https://site.unifesp.br/ucgenetica/novgen/85-28-02-dia-mundial-das-doencas-raras>
28. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 204, de 27 de dezembro de 2017. Dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos [Internet]. Brasília. Dez 28 2017 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 204, de 27/12/2017](#).
29. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 205, de 28 de dezembro de 2017. Estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras [Internet]. Brasília. Dez 29 2017 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28/12/2017](#).
30. Riera R, Bagattini ÂM, Pachito D. Eficácia, segurança e aspectos regulatórios dos medicamentos órfãos para doenças raras: o caso Zolgensma®. Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário [Internet]. 2019 Set; 8(3), 48-59. Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/538>
31. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 293, de 15 de julho de 2019. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro

de 2017 [Internet]. Brasília. Jul 17 2019 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 293, de 15/07/2019

32. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n.º 948, de 12 de dezembro de 2024. Dispõe sobre os requisitos sanitários para a regularização de medicamentos de uso humano. [Internet]. Brasília. Dez 17 2024 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 948, de 12/12/2024.

33. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Gestão 2022 [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2023 [cited 2024 Dec 21] p. 359. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-gestao/Relatorio_de_Gestao_2022_Final_v5.pdf.

34. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Gestão 2023 [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2024 [cited 2024 Dec 21] p. 326. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/gestao/relatorios-de-gestao/Relatorio_de_Gestao_2023.pdf#page=3.08

35. Brasil. Lei n.º 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências, e a Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências, para dar transparência e previsibilidade ao processo de concessão e renovação de registro de medicamento e de alteração pós-registro. [Internet]. Brasília. Dez 29 2016 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Lei/L13411.htm.

36. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n.º 1, de 13 de junho de 1988. Aprova as Normas de Pesquisa em Saúde. Estabelece aspectos éticos em pesquisa em seres humanos. Revoga a portaria 16 de 27.11.81, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos que instituiu o termo de consentimento de risco (TCR); Revogada pela Res 196/96 [Internet]. 1988 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: Resolução nº 001, de 1988 — Conselho Nacional de Saúde.

37. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n.º 196, de 10 de outubro de 1996. O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 1996, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, resolve: Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília, 1996 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html

38. Brasil. Conselho Nacional de Saúde [Internet]. Ética em Pesquisa. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conselho-nacional-de-saude/pt-br/aceso-a-informacao/sobre-o-conselho/camaras-tecnicas-e-comissoes/conep>

39. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n.º 466, de 12 de dezembro de 2012 [Internet]. Brasília, 2012 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [resolucao-no-466.pdf](#).
40. Brasil, Lei n.º 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos [Internet]. Brasília, 2024 Maio 29 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [L14874](#).
41. Chan AYL, Chan VKY, Olsson S, Fan M, Jit M, Gong M, *et al.* Access and Unmet Needs of Orphan Drugs in 194 Countries and 6 Areas: A Global Policy Review With Content Analysis [Internet]. Value in Health [Internet]. 2020 Dec 1;23(12):1580–91 [citado em 2024 Dez 21]. Disponível em: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(20\)34413-2/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(20)34413-2/fulltext)
42. Arno PS, Bonuck K, Davis M. Rare Diseases, Drug Development, and AIDS: The Impact of the Orphan Drug Act. The Milbank Quarterly [Internet]. 1995; 73(2), 231–252. Disponível em: <https://doi.org/10.2307/3350258>.
43. Asbury C H. The orphan drug act: the first 7 years. Jama [Internet. 1991; 265(7), 893-897. DOI:10.1001/jama.1991.03460070075046. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/385068#google_vignette.
44. Asbury CH. Evolution and current status of the Orphan Drug Act. International Journal of Technology Assessment in Health Care [Internet]. 1992; 8(4), 573-582. doi:10.1017/S0266462300002282.
45. Haffner ME. Orphan products: origins, progress, and prospects. Annual review of pharmacology and toxicology [Internet]. 1991; 31(1), 603-620. DOI:10.1146/annurev.pa.31.040191.003131
46. Haffner ME. Orphan drugs: the United States experience. Drug information journal [Internet]. 1999; 33(2), 565-568. DOI:[10.1177/009286159903300226](#).
47. Loughnot D. Potential interactions of the Orphan Drug Act and pharmacogenomics: a flood of orphan drugs and abuses?. American journal of law & medicine [Internet]. 2005; 31(2-3), 365-380. DOI:10.1177/009885880503100210.
48. Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. Am J Med [Internet]. 1998;105(3):214-221. DOI:10.1016/s0002-9343(98)00245-9.
49. Padula WV, Parasrampur S, Socal MP, Conti RM, Anderson GF. Reply to Comment on “Market Exclusivity for Drugs with Multiple Orphan Approvals (1983–2017) and Associated Budget Impact in the US.” PharmacoEconomics [Internet]. 2020 Nov 9; 38(12):1375–6. DOI: 10.1007/S40273-020-00973-9.
50. Vieira FS, Mendes AC. Evolução dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos. 2007. Brasília: Ministério da Saúde.

51. Wiest R. A economia das doenças raras: teoria, evidências e políticas públicas. [Trabalho de Conclusão de Curso] [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Ciências Econômicas; 2010. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/28146>.
52. Kumar N. Recent regulation, challenges in regulatory requirement and approval procedure of biological in India, US and Europe. *International Journal of Pharmacognosy and Pharmaceutical Research*. 2023 Jan 1;5(1):06-12. Disponível em: <https://doi.org/10.33545/26647168.2023.v5.i1a.45>
53. Gloeckner JL. Da necessidade de uma política pública voltada aos medicamentos para doenças raras. *A&C: Revista de Direito Administrativo e Constitucional* [internet]. 2015 Jul/Set; 15(61): 233-262. Disponível em: <https://bdjur.stj.jus.br/jspui/handle/2011/95512>.
54. Costa DCAR, Bahia L. Crise econômica e sanitária e desempenho dos planos e seguros de saúde: similaridades e singularidades entre Brasil e Estados Unidos. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2022;38(8):e00000122. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT000122>.
55. Ruiz AA, Large K, Moon S, Vieira M. Pharmaceutical policy and innovation for rare diseases: A narrative review. *F1000Research* [Internet]. 2023 Nov 13 [cited 2024 Dez 21];12:211–1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11109548/>
56. União Europeia. Parlamento Europeu. Regulamento n.º 141, de 22 de janeiro de 2000 - EN - EUR-Lex [Internet]. Europa.eu. 2019 [cited 2024 Dez 21]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=celex:32000R0141>.
57. Cheung RY, Cohen JC, Illingworth, P. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. *Health LJ* [Internet]. 2004; 12:183-200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16539081/>.
58. Dear JW, Lilitkarntakul P, Webb DJ. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *British journal of clinical pharmacology* [Internet]. 2006; 62(3), 264-271. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02654.x.
59. Vasantha MS, Ramya P, Divya MSL, Naga SS, Venkateswara RK, Prasanthi NL. A study of Regulatory aspects on Registration of Orphan Drugs in US and EU. *International Journal of Drug Regulatory Affairs* [Internet]. 2022 Dec; 10(4):45-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/ijdra.v10i4.563>.
60. Micallef J, Blin O. Orphan drug designation in Europe: A booster for the research and development of drugs in rare diseases. *Therapie* [Internet]. 2020 Apr; 75(2):133-139. doi: 10.1016/j.therap.2020.02.003.
61. Michaeli TF, Blumenfeld P. Orphan drugs. In: Eltorai AEM, Bakal JA, kin DW, Wazer DE, editors. *Translational Radiation Oncology: A volume in Handbook for Designing and Conducting Clinical and Translational Research*. Elsevier eBooks [Internet}. 2023 Jan; 485–98. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-88423-5.00045-5>.

62. Costa E, Magrini N. Verso un modello integrato di sviluppo, approvazione e accesso dei farmaci per malattie rare in Europa [Harmonizing development, approval and access of drugs for rare diseases in Europe.]. *Recenti Prog Med* [Internet]. 2022; 113(7):407-410. DOI:10.1701/3850.38333.
63. União Europeia. Comissão da Comunidade Europeia. Regulamento RE n.º 507, de 29 de março de 2006 - EN - EUR-Lex [Internet]. Europa.eu. 2006 [citado 2024 Dez 21]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj>.
64. Yoo HW. Development of orphan drugs for rare diseases. *Clin Exp Pediatr* [Internet]. 2024; 67(7):315-327. DOI:10.3345/cep.2023.00535.
65. Jadoenathmisier KD, Stoyanova-Beninska V, Soons IM, Leufkens HG, Bloem LT, Pasmooij AM. Feasibility of disease terminology systems for mapping orphan conditions and therapeutic indications of designated orphan medicines in the European Union. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2024; 202:106871. DOI:10.1016/j.ejps.2024.106871.
66. Minghetti PM, Giudici EM, Montanari L. A proposal to improve the supply of orphan drugs. *Pharmacol Res* [Internet]. 2000; 42(1):33-37. DOI:10.1006/phrs.1999.0644.
67. Organização das Nações Unidas. Transformando o nosso mundo: a Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável [Internet]. New York: Organização das Nações Unidas; 2015 [citado em 2024 Dez 26]. Disponível em: <https://brasil.un.org/sites/default/files/2020-09/agenda2030-pt-br.pdf>
68. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Produtos [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa [citado em 2024 Dez 26]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/saneantes/registro-de-produtos>
69. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos registrados para doenças raras [Internet]. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/doencas-raras/medicamentos-registrados-para-doencas-raras>.
70. Floriano FR, Boeira L, Biella C de A, Pereira VC, Carvalho M, Barreto JOM, *et al*. Strategies to approach the judicialization of health in Brazil: an evidence brief. *Ciencia & Saude Coletiva* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Dez 26];28(1):181–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36629563/>.
71. Borges E. Ministério da Saúde oferece 152 medicamentos para tratamento de doenças raras [Internet]. Ministério da Saúde. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/maio/ministerio-da-saude-oferece-152-medicamentos-para-tratamento-de-doencas-raras>.
72. Organização Mundial da Saúde. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2021 [citado em 2024 Dez 26]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>
73. Czech M, Baran-Kooiker A, Atikeler K, Demirtshyan M, Gaitova K, Holownia-Voloskova M, *et al*. A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement

Systems in 12 Eurasian Countries. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2020 Jan 28;7. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00416>.

74. Gonzaga-Jauregui C, Salazar C, MacDonald J, Reichardt JKV, Groft SC. ERCAL, a regional initiative for rare diseases in Latin America and the Caribbean. *Rare Disease and Orphan Drugs Journal* [Internet]. 2024 Feb 27; 3(1). DOI: 10.20517/rdodj.2023.48.

75. Vieira FS. Judicialização e direito à saúde no Brasil: uma trajetória de encontros e desencontros. *Revista de Saúde Pública* [Internet]. 2023 Feb 17;57(1):1. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/VJQ34GLNDB49xYVrGVKgDVF/?format=pdf&lang=pt>

76. United Nations. United Nations Millennium Development Goals [Internet]. Un.org. United Nations; 2015. Disponível em: <https://www.un.org/millenniumgoals/bkgd.shtml>

77. Brasil. [Constituição (1998)]. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 2024

78. Cunico C, Vicente G, Leite SN. Initiatives to Promote Access to Medicines After the Publication of National Policy on Comprehensive Care of People With Rare Diseases in Brazil. 2021 Nov 11. PREPRINT (Version 1). Disponível em: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1000508/v1>.

79. Mayrides M, Ruiz de Castilla EM, Szelepsi S. A civil society view of rare disease public policy in six Latin American countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020 Feb 27;15(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1314-z>.

80. Brasil, Ministério da Saúde. Política nacional de Promoção da Saúde: documento para discussão [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nac_prom_saude.pdf.

81. Acordo sobre judicialização da saúde contempla tratamentos de doenças raras desde que sejam eficazes e seguros [Internet]. Secretaria de Comunicação Social . 2024 [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://www.gov.br/secom/pt-br/fatos/brasil-contra-fake/noticias/2024/10/acordo-sobre-judicializacao-da-saude-contempla-tratamentos-doencas-raras-desde-que-sejam-eficazes-e-seguros>

82. Iriart JAB, Nucci MF, Muniz TP, Viana GB, Aureliano W de A, Gibbon S. Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2019 Sep 26; 24:3637–50. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.01612019>.

83. Pires S, Pardal V. Entenda julgamento do STF sobre critérios para fornecimento de medicamentos de alto custo [Internet]. Stf.jus.br. 2024. Disponível em: <https://noticias.stf.jus.br/postsnoticias/entenda-julgamento-do-stf-sobre-criterios-para-fornecimento-de-medicamentos-de-alto-custo/>.

84. Falavigna M, Migliavaca C, Tanaka E, Santos M. Mecanismos inovadores de acesso pré-comercialização a tecnologias para doenças raras no Brasil: um estudo de caso de alfavinafaspe para mucopolissacaridose tipo II. *JBES* [Internet]. 10º de abril de 2023

[citado 2024 Dez 26];15(1):67-70. Disponível em:
<https://jbes.com.br/index.php/jbes/article/view/42>.

85. Bardin L. *Análise de Conteúdo*. 1 ed. Portugal: Almedina; 2011.

APÊNDICE A – CÓPIA DA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1



DOI: 10.53660/CLM-4176-24T10

Rare diseases, trends and challenges for scientific advances: a snapshot of a decade of research in Brazil

Received: 10-08-2024 | Accepted: 15-09-2024 | Published: 23-09-2024

Fábio de Oliveira Aquino
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3447-4541>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: foaquino@uol.com.br
Ricardo Eccard da Silva
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2322-7163>
Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil
E-mail: ricardo.eccard@gmail.com
Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-6017>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: ritanovaes2@gmail.com

ABSTRACT

Brazil is home to around 13 million rare disease patients, which represents a significant challenge for biomedical research and public health. This descriptive and exploratory study analyzed research protocols on rare diseases submitted to Plataforma Brasil between 2013 and 2023, with the aim of identifying trends, challenges and opportunities for scientific progress in this area. The research evaluated variables such as the number of studies submitted and approved, sample characteristics, type of study, experimental design, research phase, participation in international networks, and epidemiological data (ICD). The results indicate a substantial increase in the number of protocols submitted over the period analyzed, with an average approval rate of 87.26%. Most of the studies were conducted in public institutions, highlighting the fundamental role of the public sector in rare disease research in Brazil. These findings suggest a growing investment and interest in research in this area, which could boost the development of new therapies and interventions, as well as supporting the formulation of more effective public policies to meet the needs of patients with rare diseases.

Keywords: Rare Diseases; Database; Clinical Trial; Public Policy

INTRODUCTION

According to the World Health Organisation (WHO), in Brazil, a disease is considered rare when it affects up to 65 people in every 100,000 individuals, i.e. 1.3 cases for every 2,000 people (Brasil, 2014). Rare diseases are largely genetic in origin, involving one or more genes or chromosomal abnormalities, manifesting in childhood in around 75 per cent of cases; others are caused by infections (bacterial or viral), allergies or degenerative, proliferative or toxic processes (chemicals, radiation) (Brasil, [2024]b).

It is estimated that, globally, more than 400 million people live with a rare disease, totalling around 5 to 6% of the world's population, with approximately 7,000 different conditions indicated. In Brazil, around 13 million citizens have rare diseases, according to data from the Ministry of Health (MS) (Brasil, [2024]a).

The field of rare diseases suffers from a huge lack of medical and scientific knowledge. Although there are no specific treatments for many rare diseases, there is adequate care with the aim of improving the quality of life and prolong the survival of those living with this condition (Raras, [2024]).

Research into rare diseases plays a fundamental role in advancing health technologies and improving the health conditions of the population. In Brazil, clinical research is regulated by government bodies and specific legislation. The National Health Surveillance Agency (ANVISA) (Brasil, [2024]c), for example, regulates clinical trials whose results will be used to subsidise the registration of medicines or medical devices; it also conducts inspections to verify adherence to Good Clinical Practices. The National Research Ethics Commission (CONEP) (Brasil, [2024]d), on the other hand, works closely with the Research Ethics Committees (CEPs) in the process of reviewing and approving research protocols involving human subjects before they are carried out and supervising them during and after the conclusion of the study, with a view to protecting research participants.

Given the above, the relevance of this study is due not only to the growing numbers of diagnosis of new rare diseases, but also to the urgency of developing effective, safe treatments and comprehensive care for patients with rare diseases. Understanding the trends and challenges of rare disease research can foster collaboration between institutions, optimise resources, target public and private funding sources and promote a more integrated and effective approach to the treatment and management of these conditions.

OBJECTIVE

The aim of this study was to analyse and characterise the research protocols on rare diseases in Brazil submitted via the Brazil Platform (PB) to the 898 CEPs (CEP/CONEP System) in the period 2013-2023, in terms of the number of studies submitted and approved, sample size, type of study, design, phase, international study, ICD (International Classification of Diseases) code, ICD description, proposing region, sponsor, among other developments.

METHOD

Study pattern

A retrospective and exploratory descriptive study was carried out by reviewing data and information on research carried out on rare diseases and submitted to the 898 CEPs in Brazil, registered via PB, the CONEP database, National Health Council (CNS), from January 2013 to December 2023.

Data

The CEP/CONEP system was set up in 1996 to carry out ethical analyses of research projects involving human subjects in Brazil, by means of resolutions and regulations issued by the CNS, which is linked to the Ministry of Health. It is made up of CONEP and the 898 CEPs in Brazil. Ethical analyses are sent to the CEP/CONEP system via a tool called Plataforma Brasil (Brasil, [2024]d).

The BP is a national, publicly accessible, digital and unified database of research records involving human beings for the entire CEP/CONEP System, which allows research to be monitored at its different stages, from submission to final approval by the CEP and CONEP. When necessary, PB makes it possible to monitor the field phase, send partial reports and final research reports (when completed). The system allows transparency of work and access to public data on research submitted by society in general.

The data from the research protocols on rare diseases submitted to PB in the period 2013-2023 was provided by the Data, Technology and Innovation Management Centre (NDTI) of the Department of Science and Technology (DECIT) of the Ministry of Health, which is responsible for managing the Plataforma Brasil tool, after documented authorisation from the person responsible for the service and a commitment from the researchers to guarantee the secrecy and confidentiality of the data in accordance with current CNS regulations (Brasil, 2012).

Data collection for this survey followed the following criteria: Brazilian Platform and Clinical Trials >> Public tab >> Consultations>> Consult Research Projects>> Search for research projects>> Research Project Title>> "rare disease and rare diseases". In addition, the projects listed had to include the expression 'rare disease' in at least one of the fields: Public Title, Introduction and Methodology. The period considered for data collection was from January 2013 to December 2023 and the variables defined for the research were: date of submission to the platforms, public title of the study, sample size, UF of origin of the institution, type of study, study design, disease researched, ICD-10 of the diseases and experimental drug.

Within the database search, research protocols (studies) related to 'Rare Diseases' using the following categories were considered: OP (Original Projects); date of the opinion between 01/01/2013 and 31/12/2023; status of the opinion (approved, not approved and pending); CAAE number (Certificate of Submission for Ethical Appraisal - numbering generated to identify the research project that comes up for ethical appraisal in the CEP/CONEP System); public title; proposed methodology; sample size; type of study; phase of the study; country of origin of the study (international/national); type of descriptor (general and specific); ICD code; description of the ICD; proposing institution; state of origin of the proposing institution; Brazilian geographical region of the proposing institution; type of sponsor (public or private).

STATISTICAL DATA ANALYSIS

Was structured in three stages:

- 1) Data organisation - the following variables were selected: opinion date, opinion status, CAAE, CEP name, sample size, type of study, type of design, phase, international study, type of descriptor, ICD code, ICD description, proposing

region and sponsor; using the CAAE code, which is unique for each study, duplicates in the database were eliminated, resulting in the identification of nine duplicate studies. In addition, the year of each study was extracted from the 'date of opinion' variable;

- 2) Classification of the studies - a search was carried out using the variable 'name of the REC' to classify the studies as 'public' or 'private'; it is worth noting that some studies were conducted in more than one institution, one of which was public and the other private; in these cases, the studies were classified as 'public and private'; and
- 3) Statistical analysis - the approved studies were selected and descriptive statistics, measures of central tendency and measures of dispersion were analysed. The data was presented in tables, graphs and heat maps. All analyses were carried out using Microsoft Excel spreadsheets version 2020 and R software version 4.2.3 (The R Project for [...], [2024].).

RESULTS

A total of 1,500 research protocols on rare diseases from 2013-2023 were analysed. Initially, the data was processed to eliminate all duplicates present in the dataframe, using the CAAE code as a reference. This procedure resulted in the identification of 9 duplicate studies among the 1500 found in the search. In the subsequent stage, the 1491 unique studies were classified as coming from public or private institutions, according to the origin of the proposing institution. In the last phase of data processing, only studies with an approved opinion were selected. Thus, 1301 studies (87.26%) were classified as approved, 38 (2.55%) as not approved and 152 (10.19%) as pending (see table 1).

Table 1. Descriptive statistics of opinion of the studies, period 2013-2023

Situation	Absolute freq.	%
Approved	1301	87,26
Not approved	38	2,55
Pending	152	10,19

Source: developed in-house

A descriptive statistical analysis was also carried out on the sample sizes of the studies included in the dataset. The average sample size of the studies was 153 individuals, with a standard deviation of 817.03. In addition, other statistical parameters were calculated, such as the median ($n = 22$), the minimum value ($n = 0$) and the maximum value ($n = 20,000$) (see table 2).

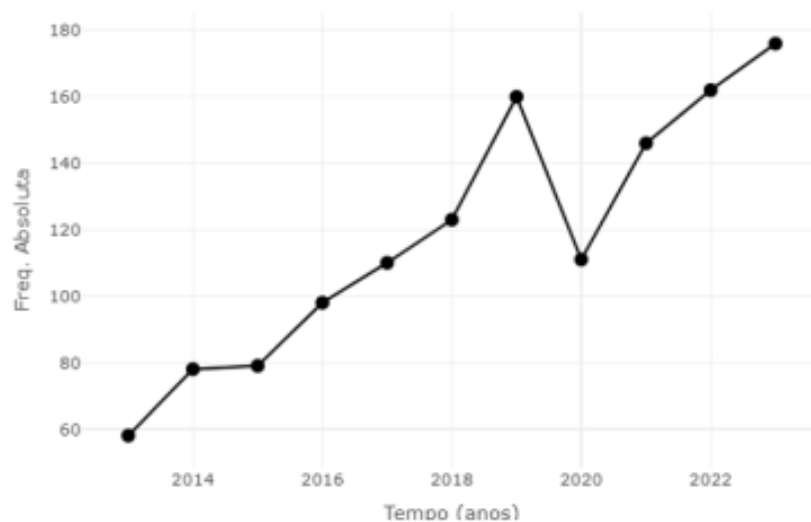
Table 2. Descriptive statistics for the sample size variable of studies from 2013 to 2023

Statistic	Sample size
Average	153,00
Median	22,00
Standard deviation	817,03
Minimum	0,00
Maximum	20000,00

Source: developed in-house

Over the period 2013-2023, there was a significant increase in the number of studies related to rare diseases in Brazil. In 2013, 58 studies were registered, representing 4.46 per cent of the total; in contrast, 2023 had the highest number of studies, with 176 registrations, corresponding to 13.53 per cent (see illustration 1 and table 3).

Illustration 1. Number of studies related to rare diseases approved in the period 2013-2023



Source: Brasil (2023)

It can be seen that over the 2013-2019 period, there was an increasing number of studies, ranging from 58 (4.46%) in 2013 to 160 (12.30%) in 2019. However, in the 2020-2021 period, there was a decrease in the number of studies related to rare diseases (see table 3), which increased again in the 2022-2023 period, when it reached 176 studies for the year.

Table 3. Number of studies related to rare diseases in the period 2013-2023

year	Approved studies
2013	58 (4,46%)
2014	78 (6,00%)
2015	79 (6,07%)
2016	98 (7,53%)
2017	110 (8,46%)
2018	123 (9,45%)
2019	160 (12,30%)
2020	111 (8,53%)
year	Approved studies
2021	146 (11,22%)
2022	162 (12,45%)
2023	176 (13,53%)

Source: developed in-house

In order to obtain a comprehensive view of studies on rare diseases in Brazil, a descriptive statistical analysis of the variables of interest was carried out (see table 04).

Table 4. Descriptive statistics of the variables of interest related to rare disease studies in Brazil in the period 2013-2023

Variable/Statistic	Absolute freq.	%
Type of study		
Multicentric	101	7,76
Unicentric	1200	92,24
Type of pattern/design		
Experimental intervention	159	12,22
Observational	1142	87,78

Study phase		
phase 1	31	19,50
phase 2	11	6,92
phase 3	35	22,01
phase 4	8	5,03
phase 1/2	4	2,52
phase 2/3	6	3,77
others	48	30,19
No classification	16	10,06
International study		
No	1216	93,47
Yes	85	6,53
Origin		
Public	883	67,87
Private	401	30,82
Public/Private	17	1,31
Variable/Statistic		
Absolute freq.		
%		
Type of descriptor		
general	666	51,19
specific	635	48,81
Region		
North	47	3,61
Northeast	256	19,68
Central-west	61	4,69
Southeast	719	55,27
South	218	16,76
Federal unit (state)		
AC Acre	3	0,23
AL Alagoas	11	0,85
AM Amazonas	12	0,92
AP Amapa	2	0,15
BA Bahia	49	3,77
CE Ceara	48	3,69
DF Distrito Federal	33	2,54
ES Espirito Santo	32	2,46

GO Goiás	19	1,46
MA Maranhão	9	0,69
MG Minas Gerais	87	6,69
MS Mato Grosso do Sul	5	0,38
MT Mato Grosso	4	0,31
PA Para	27	2,08
PB Paraíba	38	2,92
PE Pernambuco	80	6,15
PI Piauí	5	0,38
PR Paraná	90	6,92
RJ Rio de Janeiro	134	10,30
RN Rio Grande do Norte	5	0,38
RO Rondonia	1	0,08
RS Rio Grande do Sul	92	7,07
SC Santa Catarina	36	2,77
SE Sergipe	11	0,85
Variable\Statistic	Absolute freq.	%
Federal unit (state)		
SP São Paulo	466	35,82
TO Tocantins	2	0,15
RR Roraima	0	0,00

Where: AC – Acre; AL – Alagoas; AM – Amazonas; AP – Amapá; BA – Bahia; CE – Ceará; DF – Distrito Federal; ES – Espírito Santo; GO – Goiás; MA – Maranhão; MG – Minas Gerais; MS – Mato Grosso do Sul; MT – Mato Grosso; PA – Pará; PB – Paraíba; PE – Pernambuco; PI – Piauí; PR – Paraná; RN – Rio Grande do Norte; RO – Rondônia; RS – Rio Grande do Sul; SC – Santa Catarina; SE – Sergipe; SP – São Paulo; TO – Tocantins; e, RR – Roraima.

Source: developed in-house

In order to screen and understand possible relationships between the specific characteristics of the studies, a comparative descriptive analysis was carried out between the categories of variables (see table 5). In addition, all the variables of interest mentioned above were also analysed over the years 2013 to 2023 (see table 6).

Table 5. Descriptive/comparative statistics of the variables of interest related to each other, to the Federative Units and Regions of Brazil in the period 2013-2023

Variables	Type of Study		Type of pattern/design		International study		Origin		
	unicentric	multicentric	Experimental/intervention	Observational	No	Yes	Public	Private	Public/Private
Study type									
Multicentric	-	-	40 (25,16%)	61 (5,34%)	49 (4,03%)	52 (61,18%)	85 (9,63%)	16 (3,99%)	0 (0,00%)
unicentric	-	-	119 (74,84%)	1081 (94,66%)	1167 (95,97%)	33 (38,82%)	798 (90,37%)	385 (96,01%)	17 (100,00%)
Type of pattern/design									
Experimental/intervention	119 (9,92%)	40 (39,60%)	-	-	116 (9,54%)	43 (50,59%)	119 (13,48%)	40 (9,98%)	0 (0,00%)
Observational	1081 (90,08%)	61 (60,40%)	-	-	1100 (90,46%)	42 (49,41%)	764 (86,52%)	361 (90,02%)	17 (100,00%)
Study phase									
phase 1	31 (26,05%)	0 (0,00%)	31 (19,50%)	-	30 (25,86%)	1 (2,33%)	15 (12,61%)	16 (40,00%)	0 (0,00%)
phase 2	7 (5,88%)	4 (10,00%)	11 (6,92%)	-	9 (7,76%)	2 (4,65%)	7 (5,88%)	4 (10,00%)	0 (0,00%)
phase 3	11 (9,24%)	24 (60,00%)	35 (22,01%)	-	8 (6,90%)	27 (62,79%)	32 (26,89%)	3 (7,50%)	0 (0,00%)
phase 4	4 (3,36%)	4 (10,00%)	8 (5,03%)	-	5 (4,31%)	3 (6,98%)	7 (5,88%)	1 (2,50%)	0 (0,00%)
phase 1/2	3 (2,52%)	1 (2,50%)	4 (2,52%)	-	3 (2,59%)	1 (2,33%)	3 (2,52%)	1 (2,50%)	0 (0,00%)
phase 2/3	3 (2,52%)	3 (7,50%)	6 (3,77%)	-	3 (2,59%)	3 (6,98%)	6 (5,04%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
others	44 (36,97%)	4 (10,00%)	48 (30,19%)	-	42 (36,21%)	6 (13,95%)	37 (31,09%)	11 (27,50%)	0 (0,00%)
No classification	16 (13,45%)	0 (0,00%)	16 (10,06%)	-	16 (13,79%)	0 (0,00%)	12 (10,08%)	4 (10,00%)	0 (0,00%)
International study									
No	1167 (97,25%)	49 (48,51%)	116 (72,96%)	1100 (96,32%)	-	-	808 (91,51%)	391 (97,51%)	17 (100,00%)
Yes	33 (2,75%)	52 (51,49%)	43 (27,04%)	42 (3,68%)	-	-	75 (8,49%)	10 (2,49%)	0 (0,00%)
Origin									
Public	798 (66,50%)	85 (84,16%)	119 (74,84%)	764 (66,90%)	808 (66,45%)	75 (88,24%)	-	-	-
Private	385 (32,08%)	16 (15,84%)	40 (25,16%)	361 (31,61%)	391 (32,15%)	10 (11,76%)	-	-	-

Variables	Type of Study		Type of pattern/design		International study		Origin		
	unicentric	multicentric	Experimental/intervention	Observational	No	Yes	Public	Private	Public/Private
Public/Private	17 (1,42%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	17 (1,49%)	17 (1,40%)	0 (0,00%)	-	-	-
Type of descriptor									
General	618 (51,50%)	53 (52,48%)	79 (49,69%)	587 (51,40%)	621 (51,07%)	45 (52,94%)	447 (50,62%)	213 (53,12%)	6 (35,29%)
Specific	582 (48,50%)	48 (47,52%)	80 (50,31%)	555 (48,60%)	595 (48,93%)	40 (47,06%)	436 (49,38%)	188 (46,88%)	11 (64,71%)
Region									
North	47 (3,92%)	0 (0,00%)	3 (1,89%)	44 (3,85%)	46 (3,78%)	1 (1,18%)	43 (4,87%)	4 (1,00%)	0 (0,00%)
Northeast	244 (20,33%)	12 (11,88%)	18 (11,32%)	238 (20,84%)	254 (20,89%)	2 (2,35%)	171 (19,37%)	84 (20,95%)	1 (5,88%)
Central-west	60 (5,00%)	1 (0,99%)	3 (1,89%)	58 (5,08%)	59 (4,85%)	2 (2,35%)	49 (5,55%)	11 (2,74%)	1 (5,88%)
Southeast	651 (54,25%)	68 (67,33%)	101 (63,52%)	618 (54,12%)	665 (54,69%)	54 (63,53%)	486 (55,04%)	233 (58,10%)	0 (0,00%)
South	198 (16,50%)	20 (19,80%)	34 (21,38%)	184 (16,11%)	192 (15,79%)	26 (30,59%)	134 (15,18%)	69 (17,21%)	15 (88,24%)
Federal unit (state)									
AC	3 (0,25%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (0,26%)	3 (0,25%)	0 (0,00%)	3 (0,34%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
AL	11 (0,92%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	10 (0,88%)	11 (0,90%)	0 (0,00%)	7 (0,79%)	4 (1,00%)	0 (0,00%)
AM	12 (1%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	11 (0,96%)	11 (0,90%)	1 (1,18%)	11 (1,25%)	1 (0,25%)	0 (0,00%)
AP	2 (0,17%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	1 (0,09%)	2 (0,16%)	0 (0,00%)	2 (0,23%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
BA	45 (3,75%)	4 (3,96%)	4 (2,52%)	45 (3,94%)	47 (3,87%)	2 (2,35%)	33 (3,74%)	15 (3,74%)	1 (5,88%)
CE	44 (3,67%)	4 (3,96%)	6 (3,77%)	42 (3,68%)	48 (3,95%)	0 (0,00%)	34 (3,85%)	14 (3,49%)	0 (0,00%)
DF	32 (2,67%)	1 (0,99%)	1 (0,63%)	32 (2,8%)	31 (2,55%)	2 (2,35%)	26 (2,94%)	6 (1,50%)	1 (5,88%)
ES	32 (2,67%)	0 (0,00%)	4 (2,52%)	28 (2,45%)	32 (2,63%)	0 (0,00%)	13 (1,47%)	19 (4,74%)	0 (0,00%)
GO	19 (1,58%)	0 (0,00%)	2 (1,26%)	17 (1,49%)	19 (1,56%)	0 (0,00%)	15 (1,7%)	4 (1,00%)	0 (0,00%)
MA	9 (0,75%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	9 (0,79%)	9 (0,74%)	0 (0,00%)	7 (0,79%)	2 (0,50%)	0 (0,00%)
MG	82 (6,83%)	5 (4,95%)	4 (2,52%)	83 (7,27%)	83 (6,83%)	4 (4,71%)	46 (5,21%)	41 (10,22%)	0 (0,00%)
MS	5 (0,42%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (0,44%)	5 (0,41%)	0 (0,00%)	5 (0,57%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
MT	4 (0,33%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (0,35%)	4 (0,33%)	0 (0,00%)	3 (0,34%)	1 (0,25%)	0 (0,00%)

Variables	Type of Study		Type of pattern/design		International study		Origin		
	unicentric	multicentric	Experimental/intervention	Observational	No	Yes	Public	Private	Public/Private
PA	27 (2,25%)	0 (0,00%)	1 (0,63%)	26 (2,28%)	27 (2,22%)	0 (0,00%)	24 (2,72%)	3 (0,75%)	0 (0,00%)
PB	38 (3,17%)	0 (0,00%)	3 (1,89%)	35 (3,06%)	38 (3,12%)	0 (0,00%)	25 (2,83%)	13 (3,24%)	0 (0,00%)
PE	78 (6,5%)	2 (1,98%)	3 (1,89%)	77 (6,74%)	80 (6,58%)	0 (0,00%)	49 (5,55%)	31 (7,73%)	0 (0,00%)
PI	5 (0,42%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	5 (0,44%)	5 (0,41%)	0 (0,00%)	3 (0,34%)	2 (0,50%)	0 (0,00%)
PR	89 (7,42%)	1 (0,99%)	6 (3,77%)	84 (7,36%)	87 (7,15%)	3 (3,53%)	42 (4,76%)	33 (8,23%)	15 (88,24%)
RJ	126 (10,5%)	8 (7,92%)	26 (16,35%)	123 (10,77%)	128 (10,53%)	6 (7,06%)	110 (12,46%)	24 (5,99%)	0 (0,00%)
RN	4 (0,33%)	1 (0,99%)	1 (0,63%)	4 (0,35%)	5 (0,41%)	0 (0,00%)	4 (0,45%)	1 (0,25%)	0 (0,00%)
RO	1 (0,08%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,09%)	1 (0,08%)	0 (0,00%)	1 (0,11%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
RS	73 (6,08%)	19 (18,81%)	26 (16,35%)	66 (5,78%)	70 (5,76%)	22 (25,88%)	68 (7,7%)	24 (5,99%)	0 (0,00%)
SC	36 (3%)	0 (0,00%)	2 (1,26%)	34 (2,98%)	35 (2,88%)	1 (1,18%)	24 (2,72%)	12 (2,99%)	0 (0,00%)
SE	10 (0,83%)	1 (0,99%)	0 (0,00%)	11 (0,96%)	11 (0,9%)	0 (0,00%)	9 (1,02%)	2 (0,50%)	0 (0,00%)
SP	411 (34,25%)	55 (54,46%)	82 (51,57%)	384 (33,63%)	422 (34,70%)	44 (51,76%)	317 (35,9%)	149 (37,16%)	0 (0,00%)
TO	2 (0,17%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (0,18%)	2 (0,16%)	0 (0,00%)	2 (0,23%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
RR	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Source: developed in-house

Table 6. Descriptive/comparative statistics of the variables of interest versus time - period 2013-2023

Variables	Category/year	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Type of study	Unicentric	9 (15,52%)	2 (2,56%)	9 (11,39%)	7 (7,14%)	4 (3,64%)	5 (4,07%)	15 (9,38%)	6 (5,41%)	15 (10,27%)	15 (9,26%)	14 (7,95%)
	Multicentric	49 (84,48%)	76 (97,44%)	70 (88,61%)	91 (92,86%)	106 (96,36%)	118 (95,93%)	145 (90,63%)	105 (94,59%)	131 (89,73%)	147 (90,74%)	162 (92,05%)
Type of pattern/design	Experimental/intervention	10 (17,24%)	17 (21,79%)	15 (18,99%)	16 (16,33%)	11 (10%)	12 (9,76%)	19 (11,88%)	10 (9,01%)	16 (10,96%)	15 (9,26%)	18 (10,23%)
	Observational	48 (82,76%)	61 (78,21%)	64 (81,01%)	82 (83,67%)	99 (90%)	111 (90,24%)	141 (88,13%)	101 (90,99%)	130 (89,04%)	147 (90,74%)	158 (89,77%)

Variables	Category/Year	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Study phase	Phase 1	2 (3,45 %)	1 (1,28 %)	3 (3,86 %)	3 (3,06 %)	3 (2,73 %)	2 (1,63 %)	8 (5 %)	2 (1,85 %)	1 (0,68 %)	4 (2,47 %)	2 (1,14 %)
	Phase 2	0 (0 %)	1 (1,28 %)	1 (1,27 %)	1 (1,02 %)	1 (0,91 %)	2 (1,63 %)	1 (0,63 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,62 %)	3 (1,7 %)
	Phase 3	5 (8,62 %)	3 (3,85 %)	4 (5,06 %)	1 (1,02 %)	0 (0 %)	1 (0,81 %)	5 (3,13 %)	3 (2,7 %)	6 (4,11 %)	4 (2,47 %)	3 (1,7 %)
	Phase 4	0 (0 %)	1 (1,28 %)	0 (0 %)	1 (1,02 %)	1 (0,91 %)	0 (0 %)	1 (0,63 %)	0 (0 %)	3 (2,05 %)	1 (0,62 %)	0 (0 %)
	Phase 1/2	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2,53 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,81 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Phase 2/3	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,81 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	2 (1,37 %)	0 (0 %)	2 (1,14 %)
	Others	2 (3,45 %)	5 (6,41 %)	5 (6,33 %)	8 (8,16 %)	4 (3,64 %)	3 (2,44 %)	4 (2,5 %)	3 (2,7 %)	2 (1,37 %)	5 (3,09 %)	7 (3,98 %)
	No classification	1 (1,72 %)	6 (7,69 %)	0 (0 %)	2 (2,04 %)	2 (1,82 %)	2 (1,63 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (1,37 %)	0 (0 %)	1 (0,57 %)
	International study	54 (93,1 %)	72 (92,31 %)	71 (89,87 %)	93 (94,9 %)	110 (100 %)	117 (95,12 %)	152 (95 %)	104 (93,69 %)	136 (93,15 %)	148 (91,36 %)	159 (90,34 %)
Origin	No	4 (6,9 %)	6 (7,69 %)	8 (10,13 %)	5 (5,1 %)	0 (0 %)	6 (4,88 %)	8 (5 %)	7 (6,31 %)	10 (6,85 %)	14 (8,64 %)	17 (9,66 %)
	Yes	39 (67,24 %)	53 (67,95 %)	54 (68,35 %)	71 (72,45 %)	71 (64,55 %)	89 (72,36 %)	105 (65,63 %)	75 (67,57 %)	101 (69,18 %)	101 (62,35 %)	124 (70,45 %)
	Private	16 (27,59 %)	25 (32,05 %)	23 (29,11 %)	27 (27,55 %)	37 (33,64 %)	34 (27,64 %)	55 (34,38 %)	35 (31,53 %)	44 (30,14 %)	58 (35,8 %)	47 (26,7 %)
	Public/Private	3 (5,17 %)	0 (0 %)	2 (2,53 %)	0 (0 %)	2 (1,82 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	1 (0,68 %)	3 (1,85 %)	5 (2,84 %)
	Type of descriptor	28 (48,28 %)	38 (48,72 %)	38 (48,1 %)	51 (52,04 %)	61 (55,45 %)	64 (52,03 %)	80 (50 %)	57 (51,35 %)	79 (54,11 %)	70 (43,21 %)	100 (56,82 %)
Region	Specific	30 (51,72 %)	40 (51,28 %)	41 (51,9 %)	47 (47,96 %)	49 (44,55 %)	59 (47,97 %)	80 (50 %)	54 (48,65 %)	67 (45,89 %)	92 (56,79 %)	76 (43,18 %)
	North	3 (5,17 %)	4 (5,13 %)	3 (3,86 %)	2 (2,04 %)	2 (1,82 %)	7 (5,69 %)	9 (5,63 %)	4 (3,6 %)	3 (2,05 %)	6 (3,7 %)	4 (2,27 %)
	Northeast	7 (12,07 %)	15 (19,23 %)	9 (11,39 %)	27 (27,55 %)	21 (19,09 %)	25 (20,33 %)	39 (24,38 %)	21 (18,92 %)	26 (17,81 %)	27 (16,67 %)	39 (22,16 %)
	Central-west	2 (3,45 %)	2 (2,56 %)	5 (6,33 %)	3 (3,06 %)	5 (4,55 %)	4 (3,29 %)	7 (4,38 %)	7 (6,31 %)	8 (5,48 %)	6 (3,7 %)	12 (6,82 %)
	Southeast	36 (62,07 %)	41 (52,56 %)	46 (58,23 %)	56 (57,14 %)	59 (53,64 %)	70 (56,91 %)	82 (51,25 %)	62 (55,86 %)	82 (56,16 %)	92 (56,79 %)	93 (52,84 %)

Variables	Category/Y ear	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
		10 (17,24 %)	16 (20,51 %)	16 (20,25 %)	10 (10,2 %)	23 (20,91 %)	17 (13,82 %)	23 (14,38 %)	17 (15,32 %)	27 (18,49 %)	31 (19,14 %)	28 (15,91 %)
	South											
	AC	1 (1,72 %)	1 (1,28 %)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,91%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	AL	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,27 %)	2 (2,04 %)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,5%)	1 (0,9%)	2 (1,37%)	1 (0,62%)	0 (0%)
	AM	1 (1,72 %)	1 (1,28 %)	2 (2,53 %)	0 (0%)	1 (0,91%)	1 (0,81%)	2 (1,25%)	1 (0,9%)	0 (0%)	2 (1,23%)	1 (0,57%)
	AP	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,81%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,57%)
	BA	0 (0%)	6 (7,69 %)	3 (3,8%)	6 (6,12 %)	6 (5,45%)	5 (4,07%)	4 (2,5%)	3 (2,7%)	3 (2,05%)	6 (3,7%)	7 (3,98%)
	CE	0 (0%)	3 (3,85 %)	2 (2,53 %)	6 (6,12 %)	5 (4,55%)	2 (1,63%)	9 (5,63%)	4 (3,6%)	5 (3,42%)	6 (3,7%)	6 (3,41%)
	DF	1 (1,72 %)	1 (1,28 %)	3 (3,8%)	2 (2,04 %)	2 (1,82%)	1 (0,81%)	3 (1,88%)	5 (4,5%)	3 (2,05%)	4 (2,47%)	8 (4,55%)
	ES	1 (1,72 %)	1 (1,28 %)	1 (1,27 %)	3 (3,06 %)	0 (0%)	2 (1,63%)	6 (3,75%)	4 (3,6%)	5 (3,42%)	5 (3,09%)	4 (2,27%)
	GO	1 (1,72 %)	0 (0%)	2 (2,53 %)	0 (0%)	3 (2,73%)	2 (1,63%)	3 (1,88%)	1 (0,9%)	4 (2,74%)	1 (0,62%)	2 (1,14%)
	MA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,04 %)	0 (0%)	1 (0,81%)	0 (0%)	1 (0,9%)	2 (1,37%)	0 (0%)	3 (1,7%)
	MG	6 (10,34 %)	7 (8,97 %)	3 (3,8%)	9 (9,18 %)	7 (6,36%)	6 (4,88%)	6 (3,75%)	5 (4,5%)	13 (8,9%)	12 (7,41%)	13 (7,39%)
	MS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,02 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,62%)	2 (1,14%)
	MT	0 (0%)	1 (1,28 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,81%)	1 (0,63%)	0 (0%)	1 (0,68%)	0 (0%)	0 (0%)
	PA	1 (1,72 %)	2 (2,56 %)	1 (1,27 %)	2 (2,04 %)	0 (0%)	5 (4,07%)	6 (3,75%)	2 (1,8%)	3 (2,05%)	3 (1,85%)	2 (1,14%)
	PB	3 (5,17 %)	3 (3,85 %)	0 (0%)	2 (2,04 %)	1 (0,91%)	6 (4,88%)	12 (7,5%)	5 (4,5%)	3 (2,05%)	1 (0,62%)	2 (1,14%)
	PE	3 (5,17 %)	3 (3,85 %)	2 (2,53 %)	7 (7,14 %)	6 (5,45%)	8 (6,5%)	8 (5%)	5 (4,5%)	10 (6,85%)	11 (6,79%)	17 (9,66%)
	PI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,91%)	1 (0,81%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,62%)	1 (0,57%)
	PR	5 (8,62 %)	6 (7,69 %)	5 (6,33 %)	3 (3,06 %)	9 (8,18%)	7 (5,69%)	11 (6,88%)	8 (7,21%)	8 (5,48%)	14 (8,64%)	14 (7,95%)

Variables	Category/V ear	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
	RJ	6 (10,34 %)	4 (5,13 %)	7 (8,86 %)	12 (12,24 %)	8 (7,27%)	19 (15,45 %)	8 (5%)	11 (9,91%)	15 (10,27 %)	22 (13,58 %)	22 (12,5%)
	RN	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,27 %)	0 (0%)	2 (1,82%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,62%)	1 (0,57%)
	RO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,63%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	RS	4 (6,9%)	9 (11,54 %)	11 (13,92 %)	4 (4,08 %)	9 (8,18%)	9 (7,32%)	11 (6,88%)	7 (6,31%)	11 (7,53%)	11 (6,79%)	6 (3,41%)
	SC	1 (1,72 %)	1 (1,28 %)	0 (0%)	3 (3,06 %)	5 (4,55%)	1 (0,81%)	1 (0,63%)	2 (1,8%)	8 (5,48%)	6 (3,7%)	8 (4,55%)
	SE	1 (1,72 %)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,04 %)	0 (0%)	2 (1,63%)	2 (1,25%)	1 (0,9%)	1 (0,68%)	0 (0%)	2 (1,14%)
	SP	23 (39,66 %)	29 (37,18 %)	35 (44,3 %)	32 (32,65 %)	44 (40%)	43 (34,96 %)	62 (38,75 %)	42 (37,84 %)	49 (33,56 %)	53 (32,72 %)	54 (30,68 %)
	TO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	0 (0%)	1 (0,62%)	0 (0%)
	RR	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total		58 (100,0 0%)	78 (100,0 0%)	79 (100,0 0%)	98 (100,0 0%)	110 (100,0 0%)	123 (100,0 0%)	160 (100,0 0%)	111 (100,0 0%)	146 (100,0 0%)	162 (100,0 0%)	176 (100,0 0%)

Source: developed in-house

DISCUSSION

For a more comprehensive discussion and comparison with other studies dealing with similar data and objectives, an extensive literature review was carried out. However, no studies were found that used data from Brazil, and that were dedicated to this topic, which provides this work with a somewhat 'pioneering' and significant character in understanding the profile of research into rare diseases in the country.

A comparative analysis between the data from the study by Santoro et al. (2015) and the data collected in Brazil reveals a significant and evolving panorama in the field of rare diseases, highlighting both similarities and differences in research approaches between the European Union and Brazil. The study by Santoro et al. (2015) was based on a questionnaire applied to 220 rare disease registries (RDRs) active in Europe as part of the EPIRARE project, which aims to create consensus and synergies for the development of a European platform for rare disease registry. This study includes three main RDR

typologies: Public Health Registries, which focus on epidemiological research and surveillance; Clinical Research and Genetics Registries, which address the genotype-phenotype splendour; and Treatment Registries, dedicated to the evaluation and monitoring of therapeutic interventions. The analysis of the data found emphasised the importance of interoperability between RDRs, which is essential for optimising patient recruitment and treatment validation, as well as enabling more robust epidemiological estimates.

As seen in this work; data on research into rare diseases in Brazil, obtained between 2013 and 2023, shows a notable increase in the number of studies, from 58 in 2013 to 176 in 2023. This increase reflects a growing recognition of the importance of study into rare diseases, which affect between 7 and 13 million Brazilians. The approval of 87.26 per cent of the 1,491 studies detailed suggests a favourable environment for research, although a decline in the number of studies was observed during the critical phase of the COVID-19 pandemic, indicating that external factors can impact scientific production.

The predominance of single-centre studies (92.24%) and the low proportion of multicentre studies (7.76%) in Brazil indicates a significant opportunity to expand collaboration between institutions and diversify the types of research done. This reality contrasts with the diversity observed in European registries, which seek to integrate different profiles and informational requirements or needs. Furthermore, the majority of Brazilian studies are carried out at public institutions (67.87%), which may reflect a prioritisation of funding aimed at integrating data into broader health policies.

While the study by Santoro et al. (2015) provides an analytical framework for understanding RDRs in Europe, the Brazilian data reveals a rapidly evolving scenario with the potential to strengthen rare disease research. The interconnection between EU registries and Brazilian studies can promote fruitful collaborations, contributing to the development of new therapies and interventions that meet the differing needs of a diverse population affected by rare diseases.

Thus, the data shows weak points that need to be strengthened, such as the low proportion of multicentre studies (7.76%), which indicates a restriction in collaboration between institutions - that can limit the generalisability of the results and the scope of the proposed interventions; plus, the predominance of observational studies suggests a lack of more specific clinical trials - fundamental for validating new therapies and disciplines. The identification of research gaps and the predominance of observational studies in

Brazil also suggest the need for greater investment in clinical trials, in line with the search for harmonisation and data sharing by European facilities in general.

CONCLUSION

Research and development efforts into rare diseases, which are marginalised in terms of financial and technological incentives plus scientific research, are focused only on those that affect a considerable number of patients, resulting in the development and approval of orphan drugs to improve patients' quality of life and health. However, as well as covering a small fraction of the different types of rare diseases that exist, the cost limits their access to treatment (Rodriguez-Monguio; Spargo; Seoane-Vazquez, 2017).

The results of the survey on the profile of studies related to rare diseases in Brazil, covering the period 2013-2023, provided a substantial contribution to understanding and advancing this topic. The evidence that rare diseases significantly impact the quality of life of patients and their families emphasises the urgency of investing in research that not only deepens knowledge about these conditions, but also promotes the development of new technologies and effective treatments.

Analysing the data reveals an intrinsic visibility between the volume of studies carried out and the growing visibility of rare diseases in Brazil, the increase in the number of research studies over the years, culminating in a peak in 2023; which can possibly be interpreted as a reflection of the increase in public knowledge and/or interest, and government support, evidenced by the implementation of specific policies for these diseases. In addition, the data suggests that, despite the challenges posed by the interruption of study submissions during the novel coronavirus pandemic, the scientific community in rare diseases in Brazil is adapting and expanding, with positive post-pandemic indicators.

The integration of research and public policies can result in a virtuous cycle that not only improves knowledge about these diseases, but also fosters inclusion and support for patients, contributing to a more holistic and effective approach to the management of rare diseases.

In conclusion, the results of rare disease research in Brazil not only emphasise the importance of the topic, but also offer a clear path for the future. Although there are challenges to be faced, such as the need for increased collaboration and diversification of the types of studies done, an upward trajectory in rare disease research is an optimistic

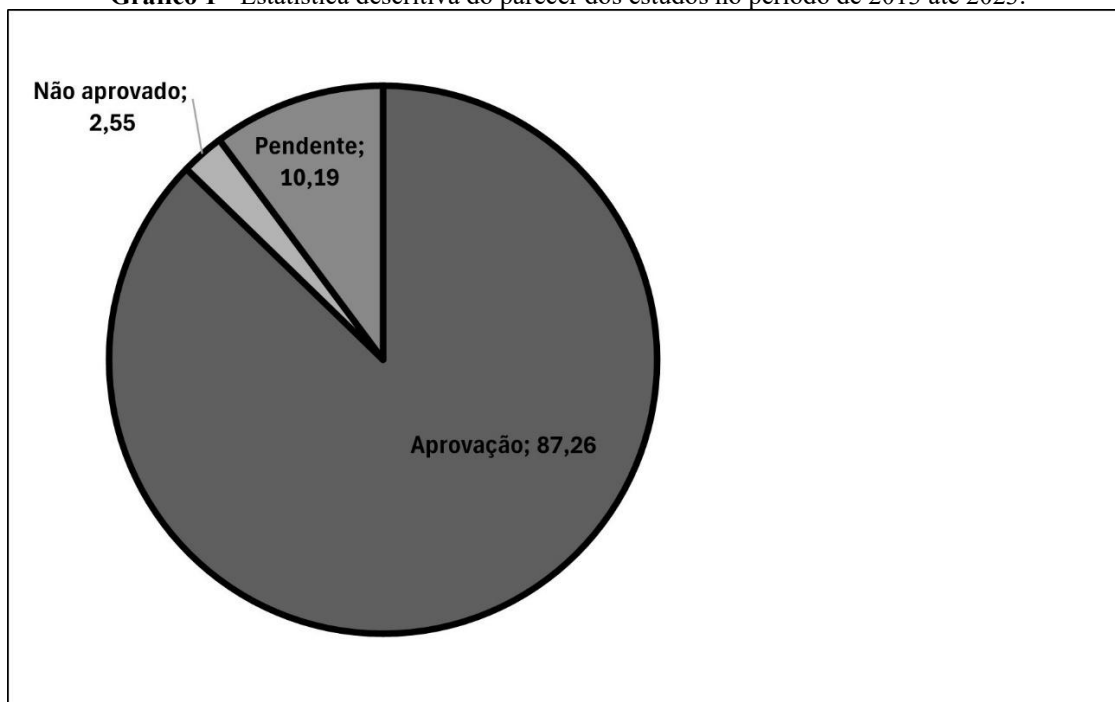
sign. With the continued commitment of all those involved - government, research institutions, healthcare professionals and patient organisations - it is possible to transform the reality of millions of Brazilians affected by these conditions into something more favourable. The expectation that clinical research and public policies will align to provide better treatments and quality of life for patients with rare diseases is a goal that must be pursued with determination and innovation.

REFERENCES

- BRASIL. Health ministry. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, DF, [2024]c. Available at: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Accessed on: 23 jul. 2024.
- BRASIL. Health ministry. Brasília, DF, [2024]a. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Accessed on: 23 jul. 2024.
- BRASIL. Health ministry. Composição: Atenção Especializada à Saúde: doenças raras. Brasília, DF, [2024]b. Available at: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/doencas-raras>. Accessed on: 23 jul. 2024.
- BRASIL. Health ministry. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Brasília, DF, [2024]d. Available at: <https://conselho.saude.gov.br/comissoes-cns/conep/>. Accessed on: 23 jul. 2024.
- BRASIL. Health ministry. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Brasília, DF, 2012. Available at: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Accessed on: 23 jul. 2024.
- BRASIL. Health ministry. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Coordenação Geral de Média e Alta Complexidade. **Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS: Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014**. Brasília, DF: Health ministry, 2014. 41 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Plataforma Brasil**. Brasília, DF, 2023. Available at: <https://conselho.saude.gov.br/plataforma-brasil-conep/?view=default>. Accessed on: 23 jul. 2024.
- REDE NACIONAL DE DOENÇAS RARAS – RARAS. [S. l.], [2024]. Available at: <https://raras.org.br/>. Accessed on: 23 jul. 2024.
- RODRIGUEZ-MONGUIO, R.; SPARGO, T.; SEOANE-VAZQUEZ, E. Ethical imperatives of timely access to orphan drugs: is possible to reconcile economic incentives and patients' health needs? **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [s. l.], v. 12, n. 1, p.1-8, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0551-7>. Available at: https://www.researchgate.net/publication/312106852_Ethical_Imperatives_of_Timely_Access_to_Orphan_Drugs_Is_Possible_to_Reconcile_Economic_Incentives_and_Patients'_Health_Needs. Accessed on: 23 jul. 2024.
- SANTORO, M.; COI, A.; DI PAOLA, M. L.; BIANUCCI, A. M.; GAINOTTI, S.; MOLLO, E.; TARUSCIO, D. de; VITTOZZI, L.; BIANCHI, F. Classificação e caracterização dos registros de doenças raras: uma mineração de dados Abordagem. **Genômica em Saúde Pública**, [s. l.], v. 18, p. 113-122, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1159/000369993>.
- THE R PROJECT FOR STATISTICAL COMPUTING. [S. l.], [2024]. Available at: <https://www.r-project.org/>. Accessed on: 23 jul. 2024.

ANEXO A – RESULTADOS

Gráfico 1 - Estatística descritiva do parecer dos estudos no período de 2013 até 2023.



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 1 - Estatística descritiva do parecer dos estudos no período de 2013 até 2023.

Situação	Freq. Absoluta	%
Aprovação	1301	87,26
Não aprovado	38	2,55
Pendente	152	10,19

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 2 - Estatística descritiva da variável tamanho amostral dos estudos de 2013 até 2023.

Estatística	Tamanho amostral
Média	153,00
Mediana	22,00
Desvio Padrão	817,03
Mínimo	0,00
Máximo	20000,00

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 3 - Quantidade de estudos relacionados a doenças raras no período de 2013 até 2023.

Ano	Estudos aprovados
2013	58 (4,46%)
2014	78 (6,00%)
2015	79 (6,07%)
2016	98 (7,53%)
2017	110 (8,46%)
2018	123 (9,45%)
2019	160 (12,30%)
2020	111 (8,53%)
2021	146 (11,22%)
2022	162 (12,45%)
2023	176 (13,53%)

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Tabela 4 - Estatística descritiva das variáveis de interesse relacionados a estudos com doenças raras no Brasil no período de 2013 até 2023.

(continua)

Variável/Estatística	Freq. Absoluta	%
Tipo de Estudo		
Multicêntrico	101	7,76
Unicêntrico	1200	92,24
Tipo de Desenho		
Intervenção/Experimental	159	12,22
Observacional	1142	87,78
Fase do estudo		
Fase 1	31	19,50
Fase 2	11	6,92
Fase 3	35	22,01
Fase 4	8	5,03
Fase 1/2	4	2,52
Fase 2/3	6	3,77
Outros	48	30,19
Sem classificação	16	10,06
Estudo Internacional		
Não	1216	93,47
Sim	85	6,53
Origem		
Pública	883	67,87
Privada	401	30,82
Público/Privado	17	1,31
Tipo de descritor		
Geral	666	51,19
Específico	635	48,81

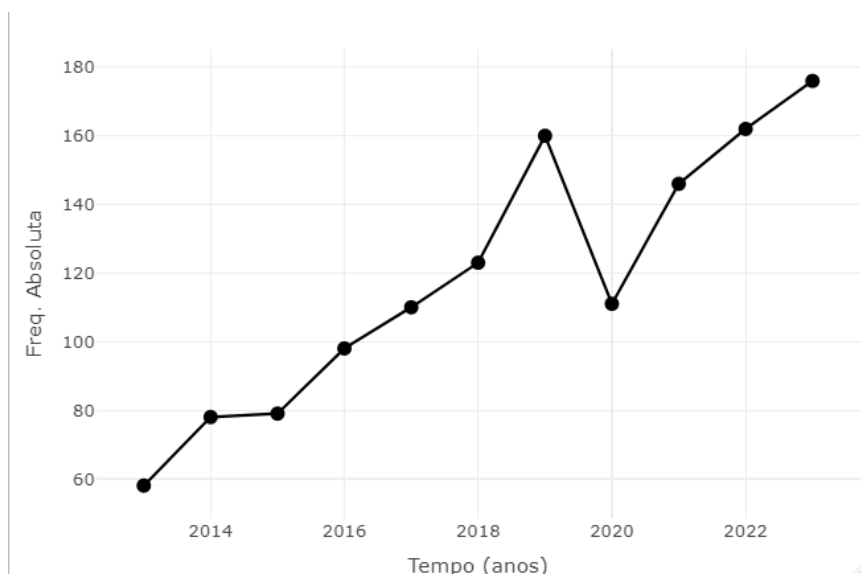
Tabela 4 - Estatística descritiva das variáveis de interesse relacionados a estudos com doenças raras no Brasil no período de 2013 até 2023.

(conclusão)

Variável/Estatística	Freq. Absoluta	%
Região		
Norte	47	3,61
Nordeste	256	19,68
Centro-Oeste	61	4,69
Sudeste	719	55,27
Sul	218	16,76
UF		
AC	3	0,23
AL	11	0,85
AM	12	0,92
AP	2	0,15
BA	49	3,77
CE	48	3,69
DF	33	2,54
ES	32	2,46
GO	19	1,46
MA	9	0,69
MG	87	6,69
MS	5	0,38
MT	4	0,31
PA	27	2,08
PB	38	2,92
PE	80	6,15
PI	5	0,38
PR	90	6,92
RJ	134	10,30
RN	5	0,38
RO	1	0,08
RS	92	7,07
SC	36	2,77
SE	11	0,85
SP	466	35,82
TO	2	0,15
RR	0	0,00

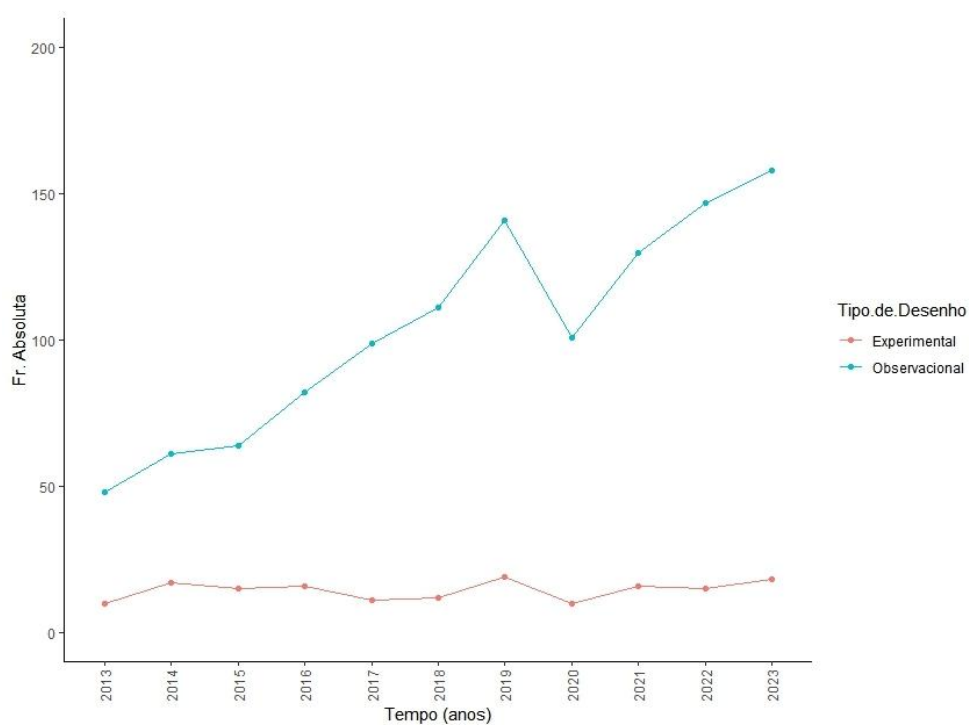
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 2 - Quantidade de estudos relacionados com doenças raras aprovados no período de 2013 a 2023.

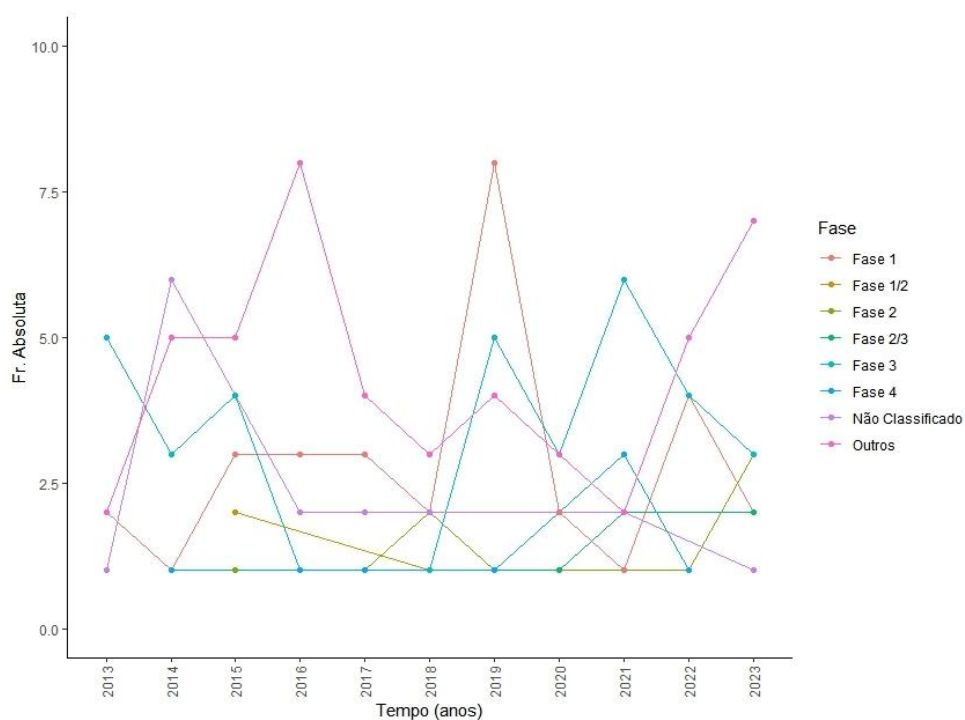


Fonte: elaborado pelo próprio autor.

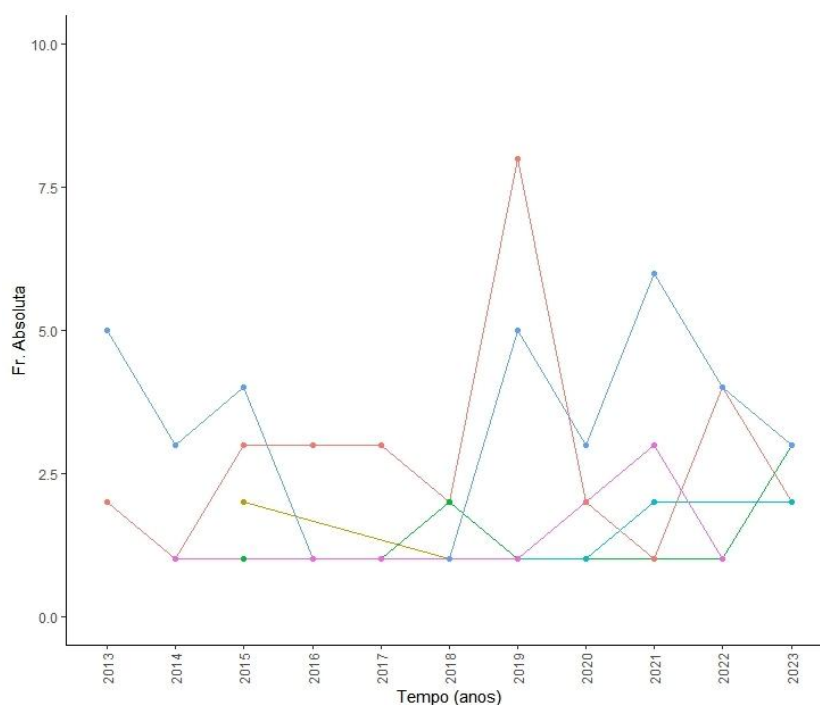
Gráfico 3 - Tipo de desenho



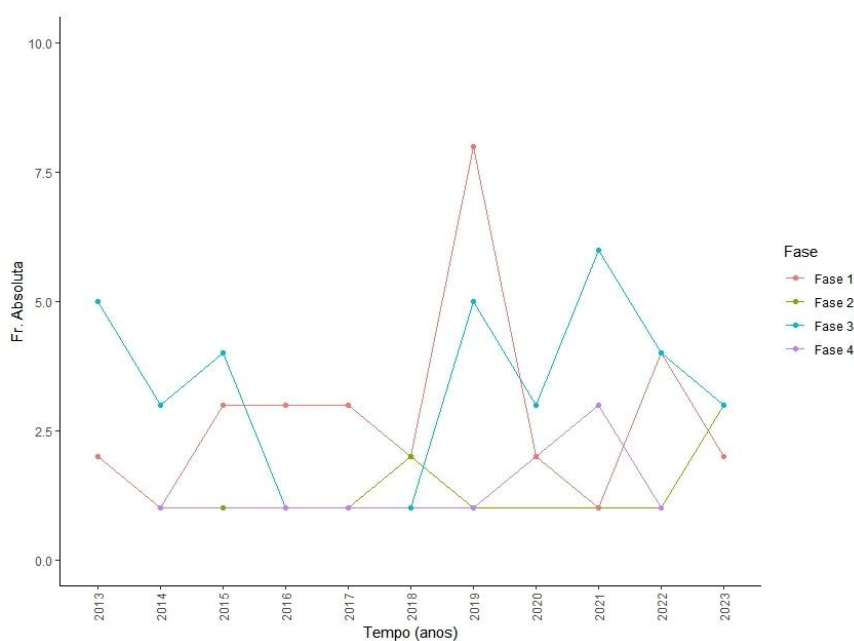
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 4 - Fases dos estudos, separados por anos.

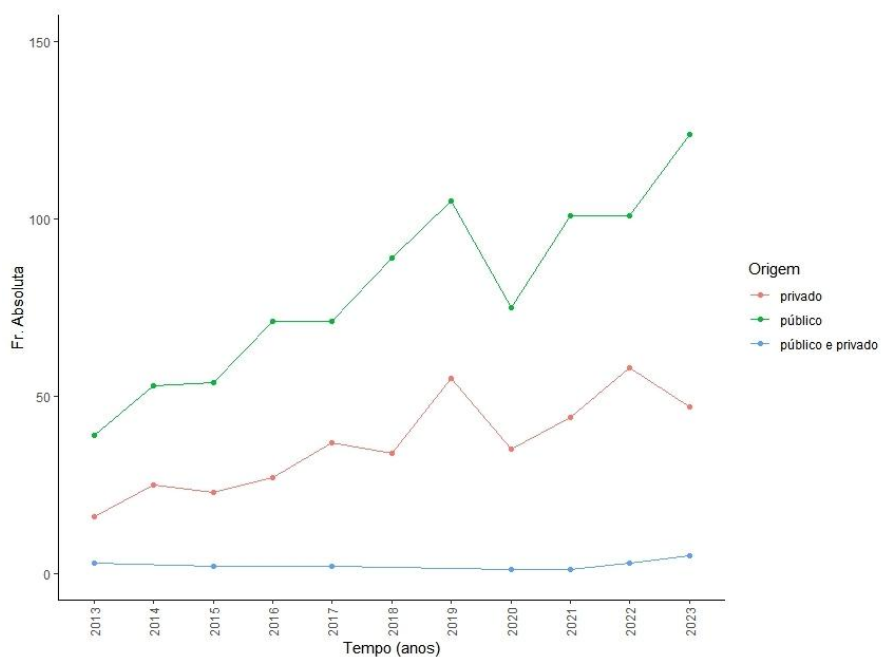
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 4.1 - Fases 1, 1/2, 2, 2/3, 3 e 4 dos estudos, separados por anos.

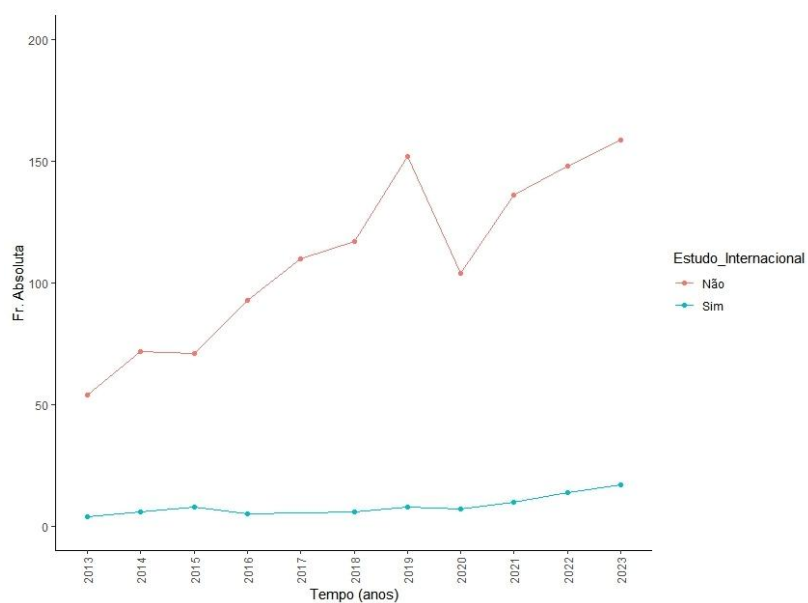
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 4.2 - Fases 1, 2, 3 e 4 dos estudos, separados por anos.

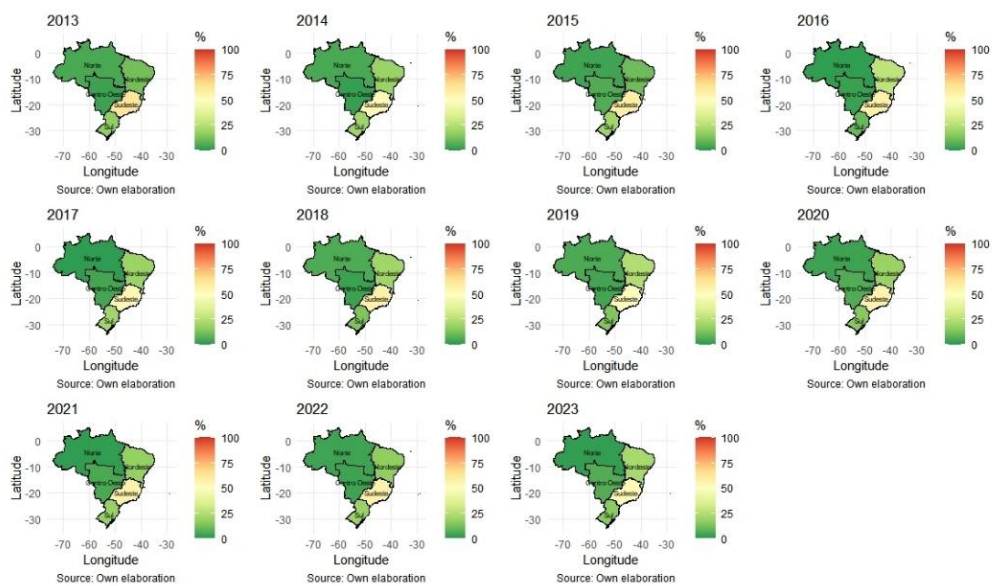
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 5 – Origem dos estudos, separados por anos

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

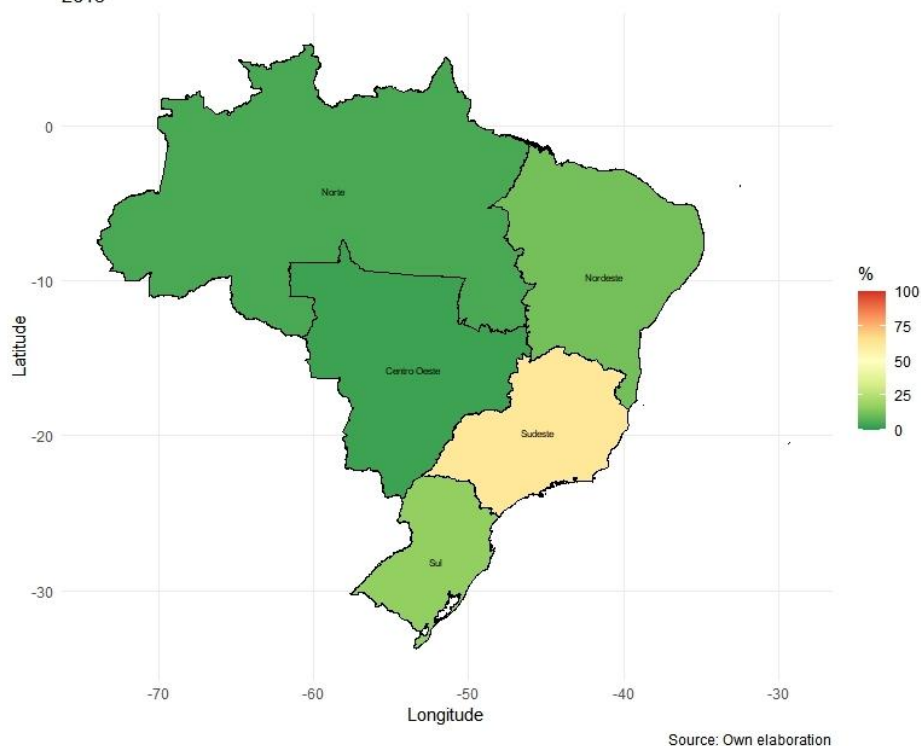
Gráfico 5 – Estudos internacionais, separados por anos

Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 7 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil no período de 2013 a 2023.

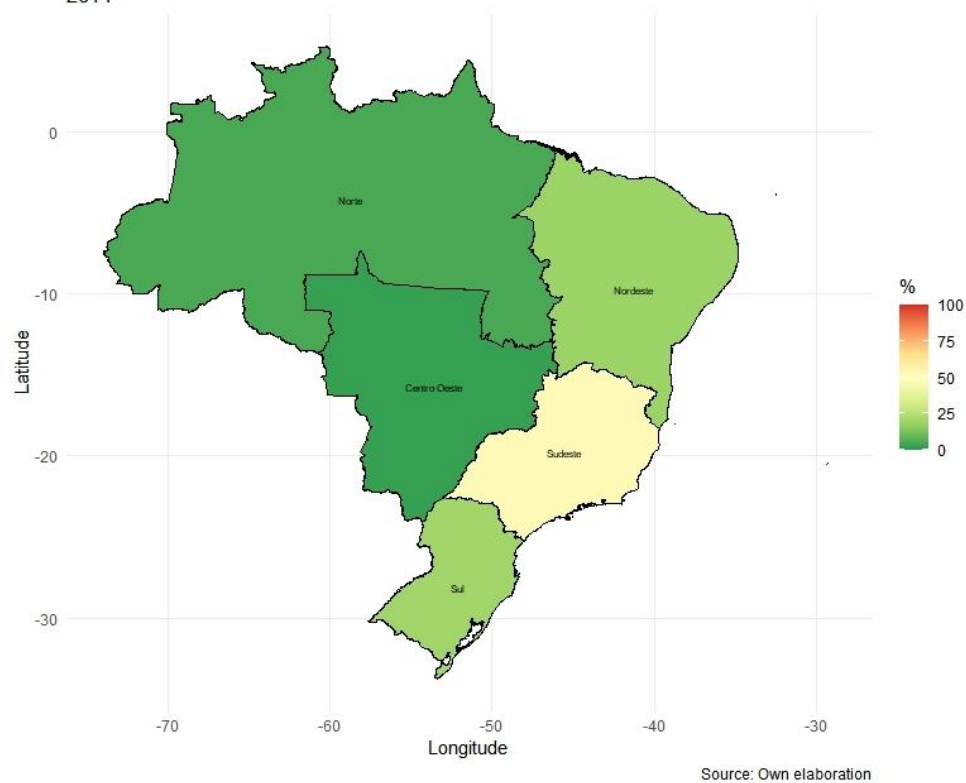
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.1 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2013).



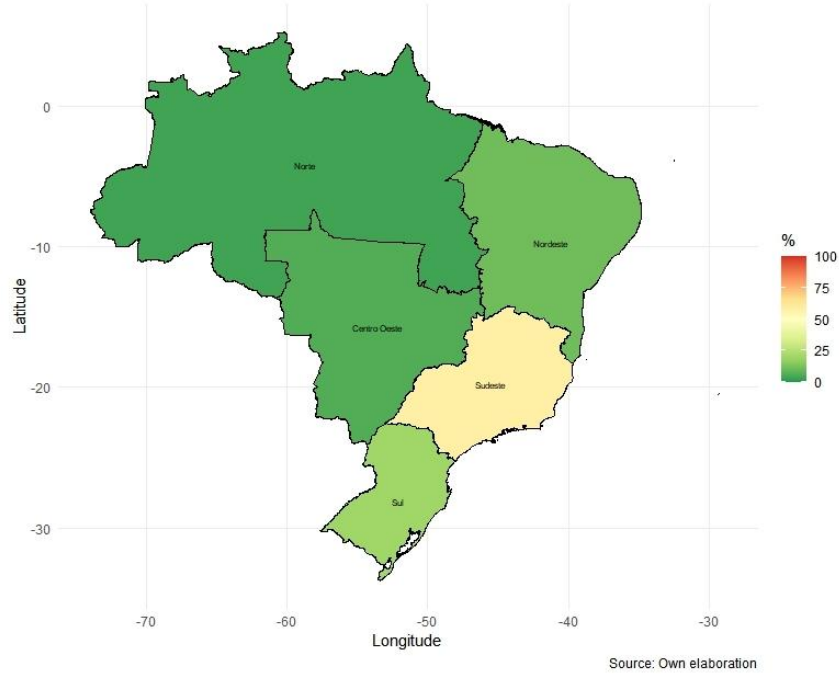
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.2 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2014).



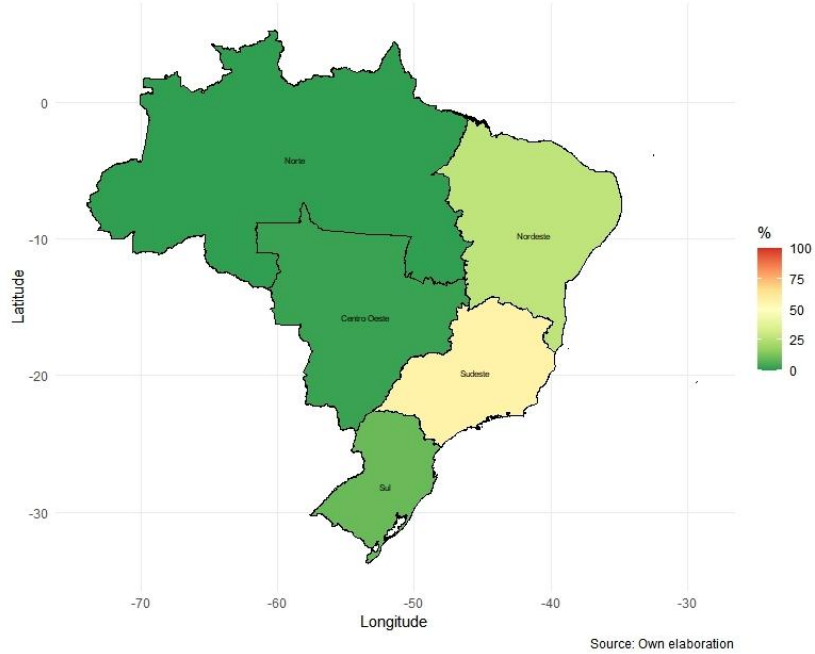
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.3 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2015).



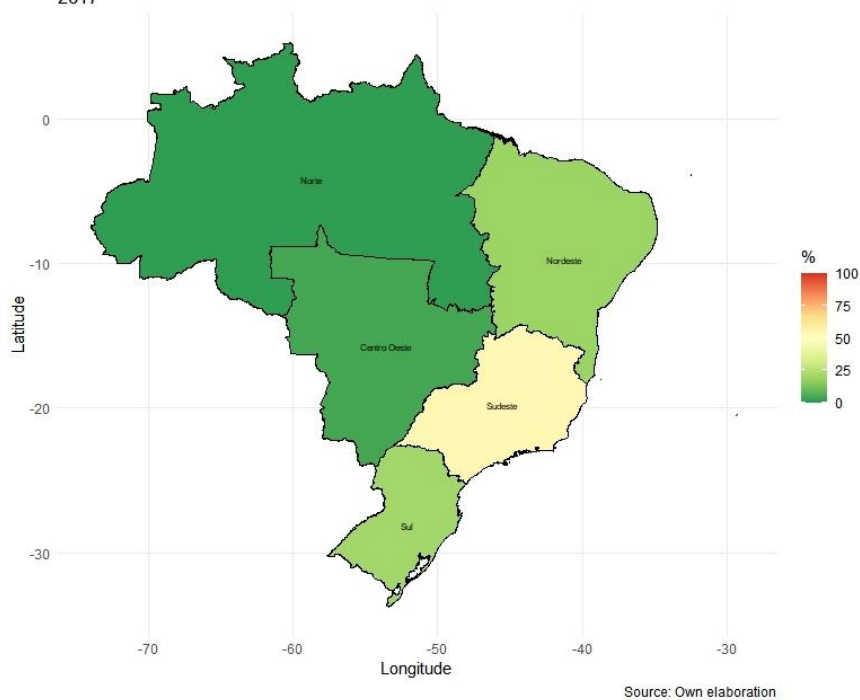
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.4 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2016).



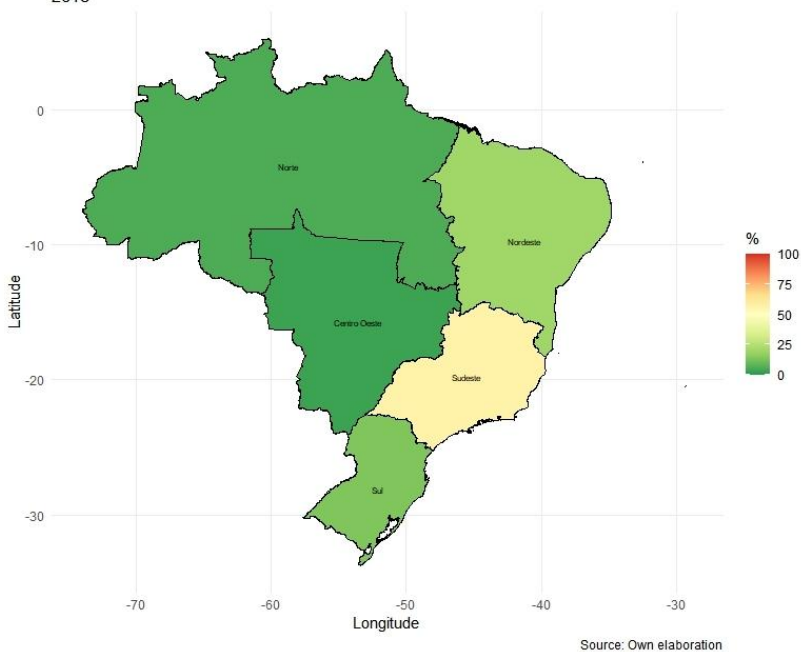
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.5 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2017).



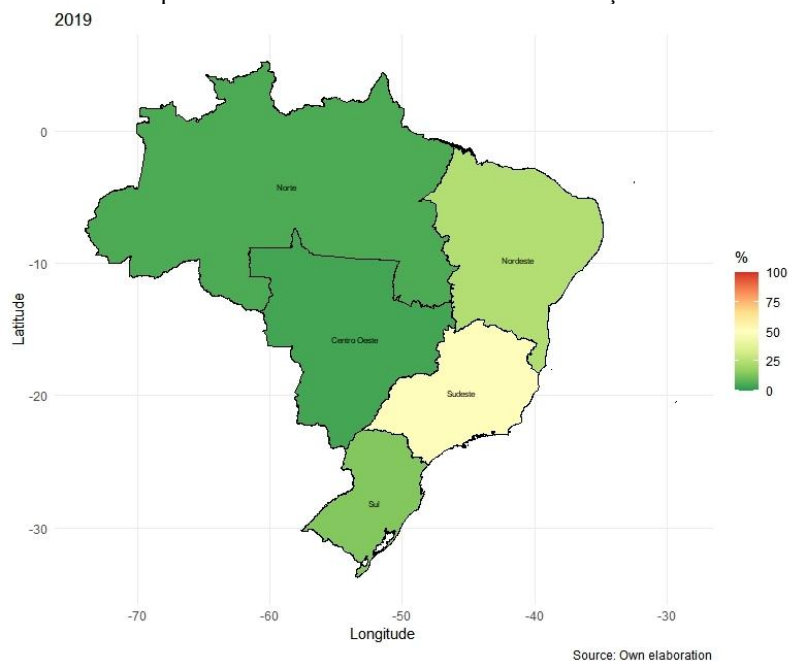
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.6 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2018).



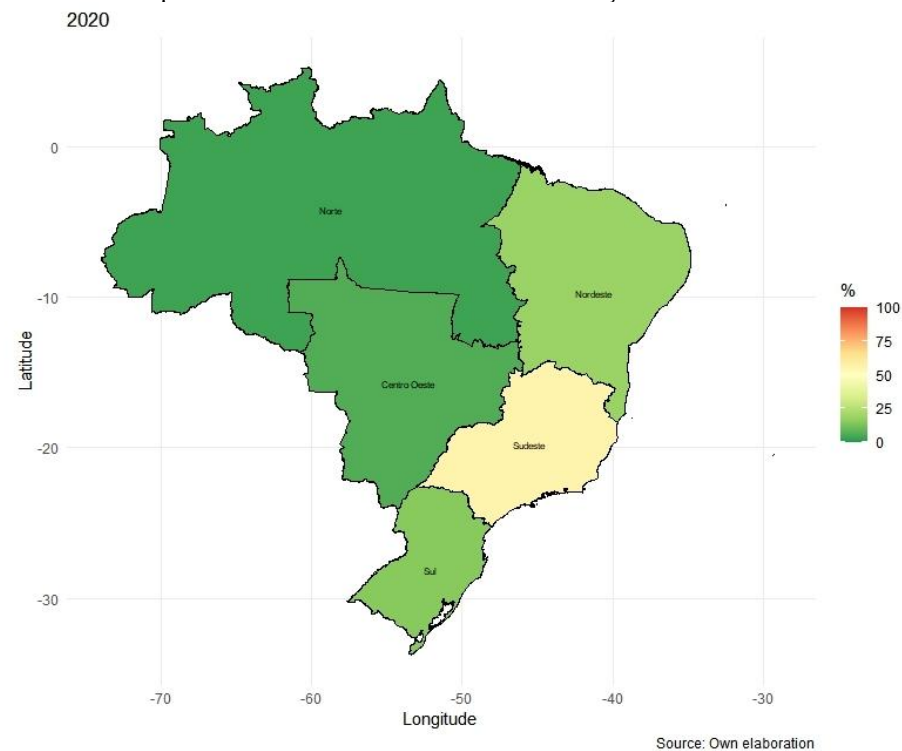
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.7 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2019).



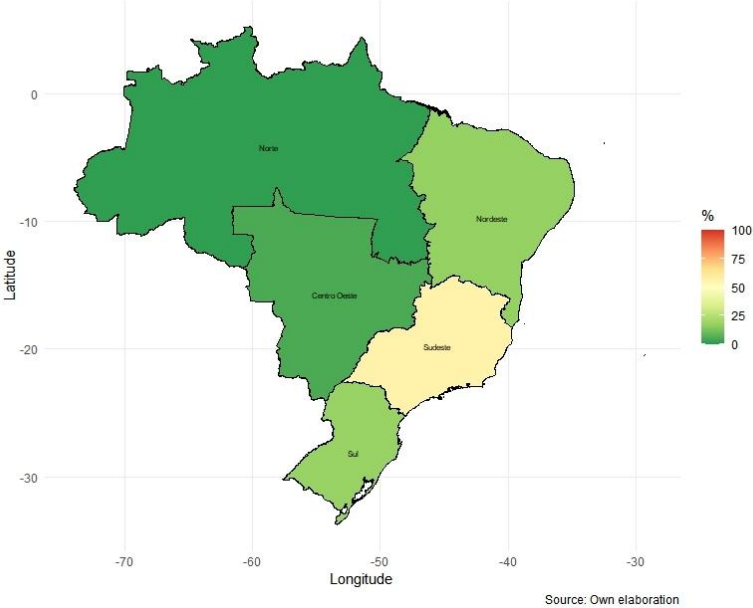
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.8 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2020).



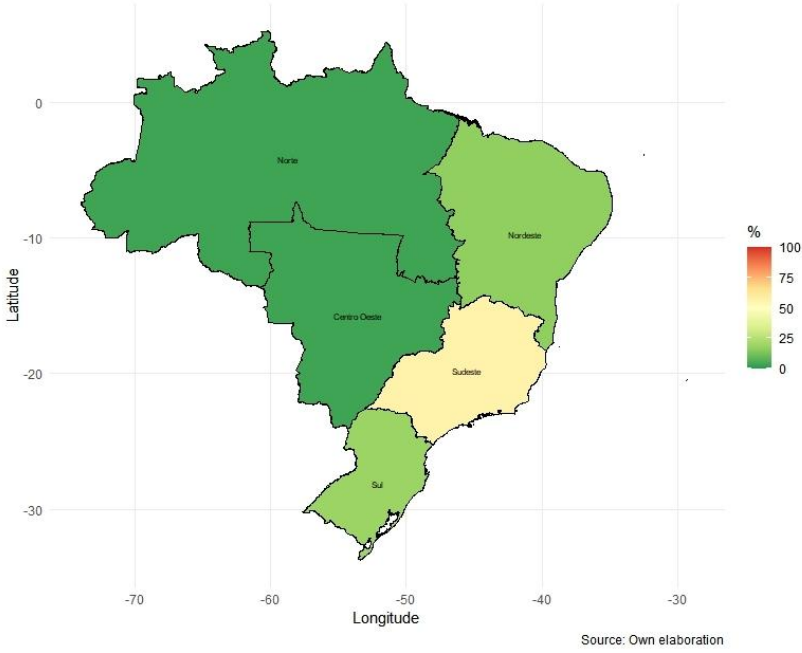
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.9 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2021).



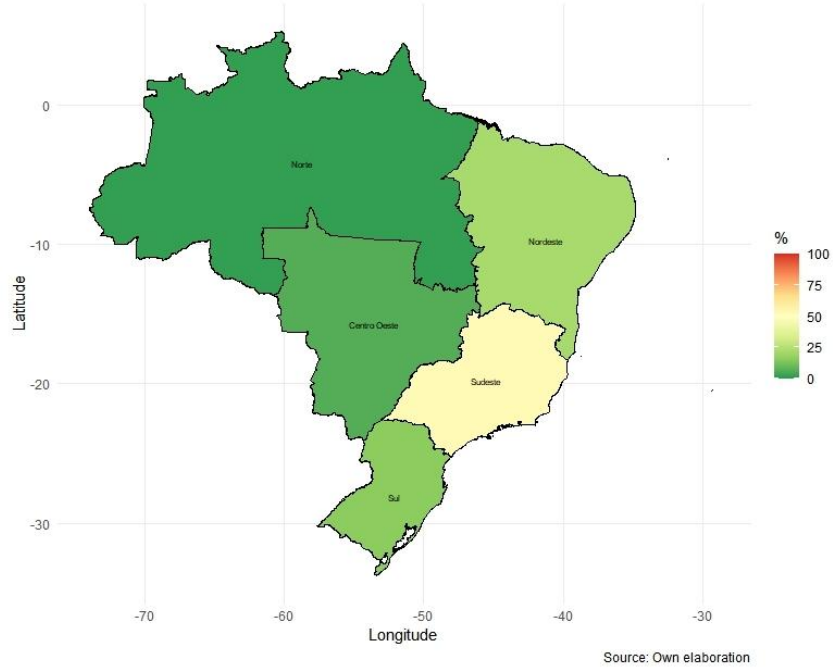
Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.10 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2022).



Fonte: elaborado pelo próprio autor.

Gráfico 6.11 - Frequência de estudos relacionados com doenças raras distribuídas nas 5 regiões do Brasil (2023).



Fonte: elaborado pelo próprio autor.