REVISTA SAÚDE E TECNOLOGIA
Revista Científica Multidisciplinar | Journal Health and Technology – JHT – ISSN 2764-7625
v.8, n.2, 2026

APROVAÇÕES REGULATÓRIAS E RECOMENDAÇÕES DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE EM MEDICAMENTOS PARA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA ANÁLISE COMPARATIVA INTERNACIONAL

REGULATORY APPROVALS AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT RECOMMENDATIONS FOR ALZHEIMER'S DISEASE MEDICATIONS: AN INTERNATIONAL COMPARATIVE ANALYSIS

APROBACIONES REGULATORIAS Y RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS PARA MEDICAMENTOS DESTINADOS A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UN ANÁLISIS COMPARATIVO INTERNACIONAL

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues[1], Antônia Alexandra Ximenes de Oliveira Medeiros [2], Daniele Vieira da Silva Blamires [3], Tacyana Pires de Carvalho Costa [4]

e8278
https://doi.org/10.71328/jht.v8i2.78
PUBLICADO: 10/2026

RESUMO

A Doença de Alzheimer demanda crescente atenção regulatória e de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Este estudo analisou as aprovações regulatórias e decisões de ATS referentes aos medicamentos sintomáticos e modificadores indicados para a doença. Foi realizada revisão documental considerando as decisões das agências Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), bem como os pareceres da National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Sete medicamentos foram identificados, sendo quatro sintomáticos e três modificadores. Todos os sintomáticos foram aprovados pelas agências regulatórias. Entre as terapias modificadoras, apenas o donanemabe apresentou aprovação convergente nas três agências, enquanto aducanumabe e lecanemabe não receberam aprovação da EMA e ANVISA, sendo o aducanumabe rejeitado devido à gravidade dos eventos adversos e à incerteza clínica. Na análise de ATS, quatro das sete tecnologias (57%) receberam recomendação positiva simultânea pela NICE e CONITEC. Nenhuma terapia modificadora foi avaliada pela CONITEC, enquanto a NICE manteve aducanumabe com avaliação descontinuada e lecanemabe e donanemabe em avaliação. Foram identificadas diferenças entre decisões regulatórias e avaliações de ATS em relação às terapias modificadoras da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer. Avaliação de Tecnologias em Saúde. Avaliação de Medicamentos.

ABSTRACT

Alzheimer's disease requires increasing regulatory and Health Technology Assessment (HTA) attention. This study analyzed regulatory approvals and HTA decisions concerning symptomatic and disease-modifying medications indicated for the disease. A documentary review was

[1] Biomédica. Doutora em Biotecnologia. Pesquisadora em ATS do Instituto Nacional do Câncer (INCA).
[2] Graduada em Farmácia (UNINASSAU).
[3] Fisioterapeuta. Mestre em Ciências da Saúde (UFPI).
[4] Biomédica. Doutora em Engenharia Biomédica. Docente no Centro Universitário UNINOVAFAPI.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA SAÚDE E TECNOLOGIA
Revista Científica Multidisciplinar | Journal Health and Technology - JHT - ISSN 2764-7625
v.8, n.2, 2026

conducted considering decisions issued by the Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), and Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), as well as assessments issued by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the National Commission for the Incorporation of Technologies into the Unified Health System (CONITEC). Seven medications were identified, comprising four symptomatic and three disease-modifying therapies. All symptomatic medications were approved by the regulatory agencies. Among disease-modifying therapies, only donanemab received convergent approval from all three agencies, whereas aducanumab and lecanemab were not approved by EMA and ANVISA. Aducanumab was rejected due to the severity of adverse events and clinical uncertainty. In the HTA analysis, four of the seven technologies (57%) received simultaneous positive recommendations from NICE and CONITEC. None of the disease-modifying therapies had been assessed by CONITEC, whereas NICE had discontinued the assessment of aducanumab and was still evaluating lecanemab and donanemab. Differences were identified between regulatory decisions and HTA assessments regarding disease-modifying therapies.

KEYWORDS: *Alzheimer Disease. Health Technology Assessment. Drug Evaluation.*

RE*SUMEN*
La enfermedad de Alzheimer requiere una atención regulatoria y de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) cada vez mayor. Objetivo: Analizar las aprobaciones regulatorias y las decisiones de ETS relacionadas con los medicamentos sintomáticos y modificadores indicados para la enfermedad. Métodos: Se realizó una revisión documental considerando las decisiones de la Food and Drug Administration (FDA), la European Medicines Agency (EMA) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), así como los informes del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y de la Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías al Sistema Único de Salud (CONITEC). Se identificaron siete medicamentos, cuatro sintomáticos y tres modificadores de la enfermedad. Todos los medicamentos sintomáticos fueron aprobados por las agencias reguladoras. Entre las terapias modificadoras de la enfermedad, solo donanemab presentó una aprobación convergente por parte de las tres agencias, mientras que aducanumab y lecanemab no recibieron la aprobación de la EMA ni de ANVISA. Aducanumab fue rechazado debido a la gravedad de los eventos adversos y a la incertidumbre clínica. En el análisis de ETS, cuatro de las siete tecnologías (57%) recibieron simultáneamente una recomendación positiva por parte de NICE y CONITEC. Ninguna terapia modificadora de la enfermedad había sido evaluada por CONITEC, mientras que NICE mantuvo suspendida la evaluación de aducanumab y continuaba evaluando lecanemab y donanemab. Se identificaron diferencias entre las decisiones regulatorias y las evaluaciones de tecnologías sanitarias en relación con las terapias modificadoras de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: *Enfermedad de Alzheimer. Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Evaluación de Medicamentos.*

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo e constitui um dos maiores desafios em saúde pública (BRASIL, 2024). Em 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um relatório estimando que 55,2 milhões de pessoas viviam com demência em 2019, similar a estimativa calculada pelo *Global Burden of Disease* (GBD), que

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

previu 57 milhões (NICHOLS *et al*., 2022). Ambos os estudos mostraram que a prevalência se eleva com a idade, dobrando a cada cinco anos a partir dos 65 anos de idade. Também revelam que a taxa de prevalência é mais alta nas mulheres do que nos homens, além de inferir que a maioria das pessoas com demência vive em países de baixa e média renda, entre os quais está incluído o Brasil. As estimativas do GBD indicam ainda que, em 2019, aproximadamente 1,8 milhão de pessoas viviam com demência no Brasil, com projeções de alcançar 6,7 milhões até 2050.

Além disso, dados do DATASUS indicam que, entre 2010 e 2019, as internações hospitalares por DA aumentaram em 87,7%, com os maiores aumentos entre homens (97,4%), pardos (224%), indivíduos com 80 anos ou mais (115,1%) e as regiões Nordeste (172,1%) e Centro-oeste (144,2%), refletindo a crescente demanda por diagnóstico e cuidado especializado no Sistema Único de Saúde (SUS). A magnitude crescente dessa condição impõe elevada carga clínica, social e econômica aos sistemas de saúde, especialmente em contextos onde a estrutura de cuidados de longa duração é limitada (MATA *et al*., 2025; MATA *et al*., 2024; WIMO *et al*., 2023).

Em relação ao impacto econômico da DA no Brasil, Gutierrez *et al.* (2014) indicam que a doença acarreta custos substanciais por paciente, envolvendo tanto despesas diretas como hospitalizações e cuidados formais quanto custos indiretos relacionados ao cuidado informal ou institucionalização, corroborando com os dados do DATASUS. Esse panorama impõe um desafio significativo para as famílias e para o financiamento público, especialmente nas fases moderada e avançada da doença, reforçando a necessidade de políticas públicas que promovam não apenas diagnóstico precoce e reabilitação, mas também a avaliação criteriosa de tecnologias em saúde voltadas à terapêutica da DA (CASTRO *et al.,* 2010; MATA *et al*., 2025).

Como a doença tem diferentes hipóteses etiológicas, o manejo farmacológico da se baseava predominantemente em agentes sintomáticos, como os inibidores da acetilcolinesterase, representados pela donepezila, galantamina e rivastigmina; e o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), representado pela memantina. Esses medicamentos apresentam eficácia modesta e são utilizados para atenuar sintomas cognitivos e funcionais (HANSEN *et al*., 2008). Desde 2021, contudo, foram aprovadas novas terapias, conhecidas como terapias modificadoras do curso da doença, os anticorpos monoclonais anti-β-amiloide, representados pelo aducanumabe, lecanemabe e donanemabe, alterando significativamente o cenário regulatório e científico (CUMMINGS *et al.,* 2024).

Essas terapias emergentes têm gerado debate mundial quanto à efetividade clínica, perfil de segurança e custo-efetividade (BARBOSA *et al.,* 2024). Enquanto órgãos regulatórios, como

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), adotaram abordagens de aprovação acelerada baseadas em desfechos substitutos, agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), como a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), têm recomendado maior cautela diante das incertezas sobre benefícios clínicos sustentados, risco de eventos adversos e sustentabilidade dos sistemas de saúde. Essa divergência ilustra um ponto crítico entre regulação e ATS, especialmente em terapias inovadoras de alto custo e evidência emergente (BARBOSA *et al.,* 2024; BROCKMANN *et al*., 2023; WRIGHT *et al.,* 2023).

A função das agências de ATS é fornecer subsídios técnico-científicos para a tomada de decisão sobre incorporação de tecnologias no sistema de saúde, considerando não apenas eficácia e segurança, mas também custo-efetividade, impacto orçamentário e equidade (RODRIGUEZ LLORIAN *et al*., 2023). No Brasil, a CONITEC assume papel central nesse processo desde sua criação em 2011, conforme estabelecido pela Lei nº 12.401/2011. Apesar de avanços, estudos demonstram que a divergência entre aprovações regulatórias e decisões de incorporação permanece significativa, especialmente em áreas como oncologia e neurologia (DEBSARMA, 2022; NIÑEROLA; SÁNCHEZ-REBULL; HERNÁNDEZ-LARA, 2020). Isso levanta questões sobre acesso equitativo à inovação e sustentabilidade do sistema público (RODRIGUEZ LLORIAN *et al*., 2023).

Diante desse cenário, a compreensão sobre a relação entre aprovações regulatórias e recomendações de ATS torna-se essencial para alinhar políticas públicas de saúde, gestão tecnológica e acesso equitativo às terapias. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo analisar comparativamente os medicamentos aprovados para DA nas agências regulatórias e suas respectivas recomendações por agências de ATS, discutindo as razões das discrepâncias observadas e suas implicações para a incorporação de tecnologias modificadoras da doença no Brasil.

2. MÉTODOS

Este estudo é uma revisão documental comparativa, conduzido entre agosto e outubro de 2025, onde foram analisadas e comparadas as decisões de aprovação regulatória e de ATS referentes a medicamentos indicados para a DA.

As informações foram coletadas a partir de fontes públicas oficiais disponíveis nos *websites* institucionais de cada agência, incluindo bancos de dados, relatórios técnicos, pareceres e documentos de decisão. Foram incluídas as principais agências regulatórias internacionais: *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos; *European Medicines*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Agency (EMA), da União Europeia; e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Brasil. As agências de ATS incluídas foram a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido; e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), no Brasil.

Para as agências FDA e EMA foram utilizadas as plataformas *Drugs@FDA* e *European Public Assessment Reports*, respectivamente. Para a ANVISA, as informações foram obtidas por meio do portal institucional e do Bulário Eletrônico. As decisões da NICE foram extraídas do repositório *Technology Appraisal Guidance*, enquanto as da CONITEC foram consultadas por meio dos paineis de tecnologia demandadas e de tecnologias recomendadas.

Foram incluídos todos os medicamentos com indicação aprovada em bula para tratamento da DA, compreendendo tanto terapias sintomáticas, tendo como representantes os inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina, rivastigmina) e antagonista do receptor NMDA (memantina), quanto terapias modificadoras do curso da doença, representadas pelos anticorpos monoclonais antiamiloide aducanumabe, lecanemabe e donanemabe. A inclusão baseou-se na existência de decisão regulatória ou de ATS emitida até 31 de outubro de 2025, independentemente do status de comercialização local.

As variáveis analisadas foram: ano de aprovação regulatória; tipo de tecnologia (sintomática ou modificadora de doença); tipo de decisão da ATS (recomendada, não recomendada ou em avaliação); justificativas técnicas apresentadas nas decisões, categorizadas por eficácia clínica, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; e presença de eventos adversos relevantes relatados nos pareceres. A extração dos dados foi realizada por dois pesquisadores de forma independente, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso.

A análise dos dados foi conduzida de modo descritivo e comparativo. Inicialmente, elaborou-se uma síntese quantitativa do número de medicamentos aprovados por cada agência regulatória e recomendados pelas agências de ATS. Em seguida, procedeu-se à análise qualitativa das justificativas apresentadas nos relatórios de recomendação, buscando identificar convergências e divergências entre os critérios de decisão, conforme abordagem padronizada (VAN DER WILT *et al.,* 2022).

Além da comparação interagências, foi realizada uma análise contextual do cenário brasileiro, considerando a articulação entre ANVISA e CONITEC. Essa etapa buscou examinar as convergências e divergências entre a aprovação regulatória e a emissão de parecer de ATS, bem como a natureza das justificativas técnicas apresentadas pela CONITEC. Essa análise permitiu identificar potenciais barreiras regulatórias, de custo-efetividade e de incerteza clínica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Situação regulatória dos medicamentos incluídos

Os sete medicamentos com indicação terapêutica para a DA incluídos foram identificados, com aprovação entre 1996 e 2025. A Tabela 1 sintetiza os resultados referentes ao ano de aprovação regulatória, ao tipo de tecnologia e à situação de registro em cada agência.

Tabela 1. Aprovações regulatórias de medicamentos para Alzheimer (FDA, EMA e ANVISA), segundo tipo de tecnologia e ano de aprovação.

Fármaco	Tipo de tecnologia	FDA (EUA)	EMA (UE)	ANVISA (Brasil)
Donepezila	Sintomática (inibidor da acetilcolinesterase)	1996	1997	2002
Rivastigmina	Sintomática (inibidor da acetilcolinesterase)	2000	1998	2004
Galantamina	Sintomática (inibidor da acetilcolinesterase)	2001	2000	2005
Memantina	Sintomática (antagonista NMDA)	2003	2002	2008
Aducanumabe	Modificadora (anticorpo anti-β-amiloide)	2021[a]	Não aprovado	Não aprovado
Lecanemabe	Modificadora (anticorpo anti-β-amiloide)	2023	2025	Sem registro
Donanemabe	Modificadora (anticorpo anti-β-amiloide)	2024	2025	2025

Legenda: a. Aprovação acelerada.

Das sete terapias identificadas, todas as sintomáticas estão aprovadas pelas três agências e, entre as modificadoras, apenas o donanemabe tem situação regulatória aprovada pelo FDA, EMA e ANVISA.

Observa-se um padrão de maior cautela da EMA e ANVISA na aprovação de terapias inovadoras com desfechos substitutos, em contraste com a FDA, que tem adotado mecanismos de aprovação acelerada. O número e gravidade dos eventos adversos relatados foram determinantes nas decisões de não aprovação (como no caso do aducanumabe) (LARGENT *et al*., 2022; LAU; SEIFERT, 2025).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.2 Recomendações das agências de ATS

A Tabela 2 apresenta o tipo de decisão de ATS (recomendada, não recomendada ou em avaliação), acompanhada das justificativas técnicas categorizadas segundo as quatro dimensões analíticas: eficácia clínica, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário.

Das sete tecnologias avaliadas, quatro (57%) receberam recomendação positiva pelas duas agências de ATS (todos medicamentos sintomáticos). Em relação às terapias modificadoras, apenas um tem recomendação de não incorporação, as demais estão em processo de avaliação pela NICE. No cenário brasileiro, nenhuma terapia modificadora foi submetida para apreciação pela CONITEC. As decisões positivas concentraram-se em terapias sintomáticas, cuja eficácia e segurança foram consideradas aceitáveis e custo-efetivas. Em contraste, as terapias modificadoras de doença apresentaram benefício clínico limitado, alto custo e necessidade de monitoramento intensivo, resultando em não recomendação ou ausência de avaliação.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 2. Decisões das agências de ATS (NICE e CONITEC)

Fármaco	Tipo de tecnologia	NICE	CONITEC	Eficácia clínica	Segurança	Custo-efetividade	Impacto orçamentário
Donepezila	Sintomática	Recomendada	Incorporada	Melhora cognitiva e funcional	Boa tolerabilidade	Favorável	Sustentável
Rivastigmina	Sintomática	Recomendada	Incorporada	Efeitos similares a donepezila	Efeitos GI leves	Favorável	Sustentável
Galantamina	Sintomática	Recomendada	Incorporada	Benefício leve	Boa tolerância	Favorável	Sustentável
Memantina	Sintomática	Recomendada	Incorporada	Melhora comportamental	Boa segurança	Favorável	Sustentável
Aducanumabe	Modificadora	Avaliação descontinuada	Não avaliada	Benefício cognitivo incerto (p > 0,05)	ARIA grave em 35%	Desfavorável	Alto impacto
Lecanemabe	Modificadora	Em avaliação	Não avaliada	Benefício cognitivo discreto	-	-	-
Donanemabe	Modificadora	Em avaliação	Não avaliada	Redução de declínio em 35% no *CDR-SB*	-	-	-

Legenda: GI – Gastrointestinais; ARIA – Anormalidades de Imagem Relacionadas ao Amiloide; CDR-SB – Escala de Avaliação Clínica de Demência – Soma de Caixas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A análise qualitativa das justificativas identificou quatro eixos principais para a decisão: eficácia clínica, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário. As agências NICE e CONITEC demonstraram convergência na priorização de tecnologias que apresentassem benefício clínico comprovado e viabilidade econômica dentro dos limites estabelecidos por seus respectivos sistemas de saúde e também no reconhecimento da incerteza de eficácia das terapias modificadoras. Ambas classificaram os ganhos cognitivos observados em ensaios clínicos das terapias modificadoras como estatisticamente significativos, mas clinicamente limitados (Van Dyck *et al*., 2023).

A convergência observada entre agências de ATS quanto à necessidade de evidências robustas para tecnologias emergentes dialoga com a literatura internacional. Drummond *et al*. (2008) destacam que órgãos como NICE, *Canada's Drug Agency* (CDA), do Canadá, e *Institute fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), da Alemanha, têm reforçado a centralidade da efetividade clínica comprovada e da consistência metodológica nas avaliações, especialmente quando se trata de terapias inovadoras de alto custo. Segundo os autores, a pressão por rápida incorporação não deve superar a exigência de desfechos clinicamente significativos e de análises econômicas transparentes, o que corrobora os achados do presente estudo ao evidenciar a postura cautelosa de ATS frente às terapias modificadoras da doença de Alzheimer

Em relação à segurança, os relatórios destacaram a ocorrência de reações adversas específicas às terapias modificadoras, principalmente anomalias relacionadas à imagem por amiloide (ARIA), que são alterações cerebrais detectadas por exames de ressonância magnética em pacientes com DA que recebem certas imunoterapias anti-amiloide, caracterizadas por edema vasogênico (ARIA-E) e micro-hemorragias cerebrais (ARIA-H) (VAN DYCK *et al.,* 2023). Nos ensaios clínicos, Aducanumabe apresentou ARIA-E e ARIA-H em até 35% dos pacientes, frequentemente acompanhadas de cefaleia, confusão e hipertensão. Lecanemabe apresentou incidência de 21% de ARIA-E e 17% de cefaleia, enquanto Donanemabe mostrou 25% de ARIA-E, geralmente leve a moderada. Essas reações adversas, somadas à necessidade de acompanhamento por ressonância magnética, foram determinantes para as decisões de não recomendação (BUDD HAEBERLEIN *et al.,* 2022; SIMS *et al*., 2023; VAN DYCK *et al*., 2023)

Além disso, a análise dos pareceres identificou que as terapias modificadoras apresentaram custos incrementais superiores a £150.000/QALY, com impacto orçamentário considerado alto. Estimativas de custo anual por paciente variaram de US$ 25.000 a US$ 30.000, valores incompatíveis com os limiares de custo-efetividade adotados pelas ATS. O principal parâmetro de custo-efetividade utilizado é o custo por ano de vida ajustado pela qualidade, do

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

inglês *Quality-Adjusted Life Year* (QALY), medida que expressa o ganho em expectativa de vida ponderado pela qualidade de saúde proporcionada pela intervenção (DRUMMOND *et al.,* 2009).

No contexto britânico, o NICE tradicionalmente considera uma faixa de referência de aproximadamente £20.000 a £30.000 por QALY ganho nas avaliações de custo-efetividade, embora outros fatores também sejam considerados no processo decisório (MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008). No Brasil, a CONITEC passou a adotar, a partir de 2022, um parâmetro de referência para o limiar de custo-efetividade, estabelecido inicialmente em R$ 40.000 por QALY, com previsão de atualização anual conforme a variação do PIB per capita. Em situações específicas, pode ser considerado um limiar alternativo de até três vezes o valor de referência. Contudo, estudos nacionais (LOURENÇÃO *et al*., 2023; RIBEIRO *et al.,* 2017) em economia da saúde utilizam, como referência analítica, o parâmetro histórico recomendado pela OMS, que considera intervenções custo-efetivas quando apresentam custo de até uma a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita por QALY. Com base no PIB per capita estimado para 2025, esse intervalo corresponderia aproximadamente a até R$ 180.000 por QALY. Valores acima desse patamar indicam tecnologias com custo-efetividade desfavorável e impacto orçamentário potencialmente insustentável para o SUS.

O impacto econômico associado às terapias modificadoras da doença de Alzheimer constitui uma preocupação crescente nos sistemas de saúde e encontra respaldo na literatura internacional. Ross *et al.* (2022) estimaram que o custo cumulativo das terapias aducanumabe e donanemabe, considerando preços praticados no mercado norte-americano, ultrapassa substancialmente limiares tradicionais de custo-efetividade, mesmo sob premissas conservadoras de elegibilidade e eficácia. Em contextos de menor disponibilidade de recursos, Price *et al*. (2025) demonstraram que intervenções farmacológicas para Alzheimer tendem a apresentar baixa probabilidade de custo-efetividade em países de renda média quando avaliadas sob parâmetros econômicos locais. Esses achados reforçam que as barreiras observadas nas decisões de ATS refletem não apenas incertezas clínicas, mas também desafios estruturais de sustentabilidade financeira, o que é particularmente relevante para sistemas como o brasileiro.

3.3 Comparação interagências

Na comparação entre as dimensões avaliadas, observa-se que os processos regulatórios podem considerar biomarcadores e outros desfechos utilizados para subsidiar decisões de aprovação, enquanto as avaliações de ATS consideram aspectos relacionados ao benefício clínico, às evidências disponíveis, à segurança e aos impactos econômicos das tecnologias. No contexto brasileiro, o processo de incorporação de tecnologias ao SUS está

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

condicionado ao registro sanitário na ANVISA, conforme estabelecido pela legislação vigente. Essa condição integra as etapas regulatórias e de avaliação para incorporação de tecnologias no país e pode influenciar a sequência temporal entre o registro sanitário e a análise de incorporação, especialmente no caso de tecnologias recentemente avaliadas em outros contextos regulatórios.

Em contraste, o modelo adotado pela NICE permite que o processo de avaliação ocorra em paralelo à análise regulatória conduzida pela EMA, exigindo apenas que o registro esteja vigente no momento da publicação do parecer final. Esse mecanismo confere maior agilidade à tomada de decisão e reduz o intervalo entre a aprovação regulatória e a disponibilização das tecnologias no sistema público britânico (DICKSON *et al*., 2018).

A diferença observada entre decisões regulatórias e recomendações de ATS para terapias modificadoras da DA também é descrita na literatura. Lythgoe et al. (2022) relatam que a aprovação do aducanumabe pela FDA considerou a redução de placas amiloides como desfecho substituto, enquanto a EMA apresentou posicionamento distinto, considerando as incertezas relacionadas aos benefícios clínicos e aos aspectos de segurança. De forma semelhante, Ross et al. (2022) discutem os efeitos clínicos e os eventos adversos associados ao aducanumabe e ao donanemabe, além de aspectos relacionados à sua avaliação econômica. Esses achados são compatíveis com os resultados do presente estudo e sugerem que diferenças entre decisões regulatórias e avaliações de ATS podem ocorrer no contexto de terapias inovadoras, especialmente quando permanecem incertezas quanto aos benefícios clínicos, à segurança e aos custos envolvidos.

Assim, esta análise integrada evidencia uma lacuna estrutural entre inovação e acesso, sustentada por diferenças metodológicas e econômicas entre regulação e ATS, o que reforça a importância de maior articulação entre ANVISA e CONITEC. Há necessidade de mecanismos de diálogo precoce entre agências regulatórias e de ATS, para que evidência clínica, critérios de custo-efetividade e planejamento de implementação sejam articulados (Eichler *et al.,* 2015). Exemplos de boas práticas exportáveis incluem iniciativas de *early-dialogue* na União Europeia entre a EMA e redes de ATS. Além disso, a adoção de modelos de avaliação adaptativos, que permitem revisões conforme surge novos dados (*real-world evidence*), tem sido proposta como caminho para lidar com inovações rápidas (EICHLER *et al*., 2015; NISTICÒ; BORG, 2021).

A necessidade de incorporar evidências de mundo real no processo de ATS é reforçada por análises comparativas internacionais. Makady *et al.* (2018), em estudo envolvendo cinco grandes agências de ATS, demonstraram que dados provenientes de práticas clínicas rotineiras são essenciais para reduzir incertezas sobre efetividade, segurança e uso apropriado de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

tecnologias complexas, especialmente quando os ensaios clínicos apresentam limitações metodológicas ou populações altamente selecionadas. Hampson *et al.* (2018) complementam essa perspectiva ao discutir desafios e oportunidades do uso de *real-world evidence* em decisões de cobertura, destacando que modelos condicionais de incorporação, como *coverage with evidence development*, podem equilibrar acesso e prudência na presença de incertezas. Esses elementos dialogam diretamente com os achados deste estudo, reforçando que a adoção de modelos adaptativos no Brasil poderia mitigar lacunas de evidência e apoiar decisões mais dinâmicas.

Por fim, é importante destacar que a avaliação comparativa entre aprovações e ATS está sujeita a alguns vieses, que podem ser consideradas as limitações deste estudo. Dentre eles encontram-se: acesso desigual à publicação de dados de fases iniciais ou pós-mercado; diferenças de contexto regulatório e de cobertura entre países; limitação de dados específicos para o Brasil, o que reduz a generalização dos achados.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observa-se maior número de aprovações regulatórias em comparação às recomendações de ATS, sobretudo para terapias modificadoras. Essa discrepância reflete preocupações com incerteza clínica, segurança e custo-efetividade, reforçando a necessidade de integrar evidências regulatórias e dados de mundo real às análises de ATS, a fim de equilibrar inovação, acesso e sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Os resultados indicam diferenças entre o ritmo das aprovações regulatórias e o das recomendações de ATS para as terapias modificadoras do curso da DA. No âmbito regulatório, agências como a FDA consideraram desfechos substitutos em alguns processos de aprovação, enquanto as avaliações de ATS consideraram, de forma complementar, as evidências disponíveis sobre benefício clínico, segurança e custo-efetividade para subsidiar as decisões de incorporação ao sistema público.

Essas diferenças refletem paradigmas distintos de avaliação: a regulação busca garantir acesso a inovações promissoras, enquanto a ATS tem o papel de assegurar a eficiência distributiva e a sustentabilidade orçamentária. No caso da DA, cuja prevalência tende a crescer de forma expressiva nas próximas décadas, a adoção de terapias de alto custo e benefício clínico incerto pode comprometer a alocação equitativa de recursos em saúde. Assim, a prudência observada nas decisões das ATS representa não apenas uma barreira à incorporação, mas uma estratégia de gestão responsável de incertezas científicas e econômicas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

No contexto brasileiro, os achados apontam para a relevância de analisar a articulação entre os processos regulatórios e de ATS, considerando suas diferentes atribuições, critérios e etapas decisórias. Experiências de early dialogue entre órgãos regulatórios e agências de ATS, já adotadas em alguns contextos internacionais, podem constituir uma referência para estudos sobre possíveis estratégias de interação entre essas instâncias. Além disso, a incorporação de evidências de mundo real apresenta-se como uma perspectiva relevante para complementar as informações disponíveis no momento das avaliações. Futuras pesquisas poderão explorar a utilização dessas evidências, especialmente no contexto brasileiro, bem como acompanhar a evolução das decisões de ATS e dos processos de incorporação de tecnologias em saúde.

REFERÊNCIAS

Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 3, p. 327–406, 23 mar. 2021.

BARBOSA, Breno José Alencar Pires *et al.* Use of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease in Brazil: a position paper from the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 18, 2024.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informação Hospitalar**. Disponível em: http://sihd.datasus.gov.br/principal/index.php Acesso em: out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. **Relatório nacional sobre a demência:** Epidemiologia, (re)conhecimento e projeções futuras [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Gestão do Cuidado Integral. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. **Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.** Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde no SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 dez. 2011. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm. Acesso em: out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS nº 2.587, de 28 de dezembro de 2023.** Institui a Política Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde (PNATS) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 dez. 2023. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gm/ms-n-2.587-de-28-de-dezembro-de-2023-537330018. Acesso em: out. 2025.

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 integral no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF, 29 abr. 2011. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm. Acesso em: out. 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

BROCKMANN, Rouen *et al.* Impacts of FDA approval and Medicare restriction on antiamyloid therapies for Alzheimer's disease: patient outcomes, healthcare costs, and drug development. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 20, p. 100467, abr. 2023.

BUDD HAEBERLEIN, Samantha *et al.* Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 9, n. 2, p. 197–210, abr. 2022.

CASTRO, Diego M. *et al.* The economic cost of Alzheimer's disease: Family or public-health burden? **Dementia & Neuropsychologia**, v. 4, n. 4, p. 262–267, dez. 2010.

CUMMINGS, Jeffrey *et al.* Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. **BioDrugs**, v. 38, n. 1, p. 5–22, 13 jan. 2024.

DA MATA, Fabiana Araújo Figueiredo *et al.* The cost of dementia in Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 2025.

DEBSARMA, Dhiman. Exploring the strategies for upgrading the rural unqualified health practitioners in West Bengal, India: A knowledge, attitude and practices assessment-based approach. **Health Policy OPEN**, v. 3, p. 100083, dez. 2022.

DICKSON, Rumona *et al.* EMA and NICE Appraisal Processes for Cancer Drugs: Current Status and Uncertainties. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 16, n. 4, p. 429–432, 28 ago. 2018.

DRUMMOND, Michael *et al.* Toward a Consensus on the QALY. **Value in Health**, v. 12, p. S31–S35, mar. 2009.

DRUMMOND, Michael F. *et al.* Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource allocation decisions. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 24, n. 3, p. 244–258, 4 jul. 2008.

EICHLER, H-G *et al.* From adaptive licensing to adaptive pathways: Delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 97, n. 3, p. 234–246, 4 mar. 2015.

FIGUEIREDO DA MATA, Fabiana Araújo *et al.* Accessing Dementia Care in Brazil: An Analysis of Case Vignettes. **Dementia**, v. 23, n. 3, p. 378–397, 16 abr. 2024.

GUTIERREZ, Beatriz Aparecida Ozello *et al.* Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 11, p. 4479–4486, nov. 2014.

HAMPSON, Grace *et al.* Real-world evidence for coverage decisions: opportunities and challenges. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 7, n. 12, p. 1133–1143, dez. 2018.

HANSEN, Richard A. *et al.* Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Clinical interventions in aging**, v. 3, n. 2, p. 211–25, 2008.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

LARGENT, Emily A. *et al.* Aspiring to Reasonableness in Accelerated Approval: Anticipating and Avoiding the Next Aducanumab. **Drugs & Aging**, v. 39, n. 6, p. 389–400, 13 jun. 2022.

LAU, Franziska; SEIFERT, Roland. Comparison of drug approvals of the FDA and EMA between 2013 and 2023. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, 3 jul. 2025.

LOURENÇÃO, Marina *et al.* Cost-effectiveness of hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy for the treatment of men with early glottic cancer: a study in the Brazilian public and private health system. **BMC Health Services Research**, v. 23, n. 1, p. 592, 8 jun. 2023.

LYTHGOE, Mark P.; JENEI, Kristina; PRASAD, Vinay. Regulatory decisions diverge over aducanumab for Alzheimer's disease. **BMJ**, v. 376, p. e069780, 28 jan. 2022.

MAKADY, Amr *et al.* Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies. **PharmacoEconomics**, v. 36, n. 3, p. 359–368, 6 mar. 2018.

MCCABE, Christopher; CLAXTON, Karl; CULYER, Anthony J. The NICE Cost-Effectiveness Threshold. **PharmacoEconomics**, v. 26, n. 9, p. 733–744, 2008.

NICHOLS, Emma *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 2, p. e105–e125, fev. 2022.

NIÑEROLA, Angels; SÁNCHEZ-REBULL, María-Victoria; HERNÁNDEZ-LARA, Ana-Beatriz. Quality improvement in healthcare: Six Sigma systematic review. **Health Policy**, v. 124, n. 4, p. 438–445, abr. 2020.

NISTICÒ, Robert; BORG, John Joseph. Aducanumab for Alzheimer's disease: A regulatory perspective. **Pharmacological Research**, v. 171, p. 105754, set. 2021.

PRICE, Price Udo *et al.* Evaluating the Cost-Effectiveness of Pharmacological Therapy in Alzheimer Disease in Brazil. **Value in Health Regional Issues**, v. 49, p. 101130, set. 2025.

RIBEIRO, RA *et al.* Cost-Effectiveness Threshold in Brazil Through A League-Table Approach: Systematic Review. **Value in Health**, v. 20, n. 9, p. A859–A860, out. 2017.

RODRIGUEZ LLORIAN, Elisabet *et al.* Frameworks for Health Technology Assessment at an Early Stage of Product Development: A Review and Roadmap to Guide Applications. **Value in Health**, v. 26, n. 8, p. 1258–1269, ago. 2023.

ROSS, Eric L.; WEINBERG, Marc S.; ARNOLD, Steven E. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 5, p. 478, 1 maio 2022a.

ROSS, Eric L.; WEINBERG, Marc S.; ARNOLD, Steven E. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 5, p. 478, 1 maio 2022b.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SIMS, John R. *et al.* Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease. **JAMA**, v. 330, n. 6, p. 512, 8 ago. 2023.

VAN DER WILT, Gert Jan *et al.* Integrating Empirical Analysis and Normative Inquiry in Health Technology Assessment: The Values in Doing Assessments of Health Technologies Approach. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 38, n. 1, p. e52, 23 jun. 2022.

VAN DYCK, Christopher H. *et al.* Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9–21, 5 jan. 2023.

WIMO, Anders *et al.* The worldwide costs of dementia in 2019. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 7, p. 2865–2873, 8 jul. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on the public health response to dementia**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245 Acesso em: out. 2025.

WRIGHT, Abigail C. *et al.* The effectiveness and value of lecanemab for early Alzheimer disease: A summary from the Institute for Clinical and Economic Review's California Technology Assessment Forum. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 29, n. 9, p. 1078–1083, set. 2023.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.