

Título:

Custos e riscos financeiros da implementação das terapias gênicas e celulares em doenças raras no setor público.

Autor Principal:

Alberto Guilherme Faria de Oliveira (ORCID: 0000-0001-5759-8697)

Faculdade de Saúde Pública (FSP-USP)

Co-autor:

Profª Dra. Jaqueline Vila Faria Bulgareli (ORCID: 0000-0001-7810-0595)

Resumo

Na atualidade, os produtos de terapia avançada (PTA) representados pelas categorias terapia celular avançada, engenharia tecidual e terapia gênica têm demonstrado grande potencial terapêutico. Ainda que existam expectativas sobre o uso dessas terapias, existem desafios para a implementação desses tratamentos em sistemas públicos e privados de saúde. O objetivo deste trabalho é investigar na literatura estudos relacionados aos custos e riscos financeiros aos governos com a implementação das terapias gênicas e celulares em doenças raras no setor público. Em termos metodológicos, a pergunta-chave da pesquisa foi: O que a literatura científica apresenta sobre os desafios de implementação das terapias gênicas e celulares no setor público? Para a revisão bibliográfica foram utilizadas as seguintes plataformas BVS, Pubmed, Scopus e Embase. Foram selecionados 20 artigos para leitura na íntegra. Os resultados obtidos mostraram que as PTA se mostraram eficientes no tratamento de doenças raras, com destaque para a área de oncologia e que a indústria farmacêutica tem interesse em desenvolver essas terapias. Entretanto, o elevado custo dessas terapias é uma importante barreira, embora diferentes governos vêm buscando incentivar a disseminação desses tratamentos por meio de estratégias de compartilhamento de risco. Além dos aspectos financeiros, observou-se, igualmente, a importância da harmonização entre as agências regulatórias para a aprovação destas terapias, bem como a padronização dos estudos clínicos e métodos de produção. Além disso, é preciso encorajar a mobilização de recursos públicos e privados para a ampliação do acesso a saúde para o conjunto da população, repensar os mecanismos de governança e transparência das políticas públicas de saúde, de modo a evitar a disseminação de soluções judiciais nas disputas sobre a saúde, bem como estabelecer mecanismos de definição de prioridades que sejam sensíveis a crônica condição de pobreza presente no Brasil.

Descritores: Terapia genética, custos, sistema público de saúde, doenças raras, risco financeiro

1. Introdução

Com o avanço da medicina, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas pela Indústria Farmacêutica com o objetivo de proporcionar a erradicação de doenças e/ou o aumento significativo da qualidade de vida dos pacientes que possuem doenças consideradas incuráveis, bem como demais enfermidades de caráter crônico. Neste cenário, conforme descrito por Jonsson, os chamados Produtos de Terapias Avançadas (PTA) demonstram apresentar potencial terapêutico para tal. Os PTA são constituídos pelas Terapias Gênicas, de Engenharia Tecidual e Terapias Celulares, formando uma nova classe terapêutica.¹

A terapia gênica tem como alvo as células somáticas do sangue e especificamente consiste em corrigir um gene defeituoso através da reposição de sua cópia corrigida. Esta reposição pode ocorrer através de um vetor viral, ou não-viral, utilizado para o transporte deste gene corrigido ou *transgene* ao núcleo celular liberando-o para ser processado pelo DNA. Uma vez que este DNA processa este gene corrigido, espera-se que a síntese proteica ocorra normalmente e a proteína possa ser expressa de tal maneira que culmine no efeito terapêutico desejado.² A forma de administração das terapias gênicas podem ocorrer da forma in vivo ou ex-vivo. A administração in-vivo consiste na introdução do gene de interesse diretamente no organismo. A administração ex-vivo fundamenta-se na modificação e/ou reprogramação celular por meio da manipulação em laboratório, para que as células sejam posteriormente introduzidas no paciente através de infusão. Um dos exemplos mais contemporâneos desta tecnologia são as terapias celulares utilizando células T de engenharia CAR (Receptores de Antígenos Quiméricos) modificado.³

Relatório publicado pela consultoria Farmacêutica IQVIA, em abril de 2019, mostrou que os PTA denominados pela consultoria como Next Generation Biotherapeutics (NGB), apresentaram, entre 2015 e 2018, aumento de 124% no número de estudos clínicos, ampliando de 120 para 269 moléculas, desde a fase I até o seu registro nas agências regulatórias. Deste número, 36% possuem o foco em oncologia.⁴ Apesar da ampliação das pesquisas com os PTA em outras áreas terapêuticas, o grande foco da indústria farmacêutica nos últimos anos tem sido as doenças raras, demonstrando como um potencial mercado a ser explorado. Segundo os dados da Orphanet,⁵ há mais de 6 mil tipos de doenças raras descritas na literatura, as quais atingem cerca de 3,5-5,9% da população global.

A despeito dos satisfatórios resultados de pesquisa clínica obtidos por medicamentos baseados em PTA, existem desafios que devem ser superados para a implementação dessas abordagens nos sistemas de saúde. Hampson e colaboradores mostraram as estratégias para o financiamento destas terapias, considerando as incertezas quanto sua eficácia e segurança no longo prazo e a necessidade da coleta de evidências de mundo real, pós comercialização, dentre outros temas em conferência organizada pelo Institute for Clinical and Economic Review (ICER) em 2016, com a participação dos principais representantes da indústria, associações de pacientes e pagadores envolvidos com o tema.⁶

Um dos pilares para viabilizar o início das pesquisas nesta área é o diálogo entre Indústria e a associação de pacientes, a desburocratização e a agilidade regulatória e incentivos governamentais.⁷ Neste contexto, as parcerias público-privadas (PPP), no caso das enfermidades raras, surge como uma das possibilidades para tornar o desenvolvimento destas tecnologias viáveis e podem ocorrer de diversas maneiras, incluindo as que visam diretamente a realização das pesquisas e desenvolvimento de terapias já na fase pré-clínica, bem como acordos de transferência de tecnologia.⁸

Apesar das expectativas de alto retorno financeiro dessas terapias, é preciso considerar os elevados valores envolvidos destas terapias e suas incertezas para os pacientes. Por outro lado, governos e empresas, se veem diante do desafio de financiar o desenvolvimento dessas tecnologias⁶. Uma vez que os valores individuais destas terapias inovadoras são elevados e em contrapartida, o orçamento em saúde dos países é limitado, muito se discutiu sobre uma estrutura de valor compartilhado. Neste contexto, os modelos de compartilhamento de risco e de reembolso baseado em desfechos e suas implicações vem se destacando. Alguns países, como o Brasil, adotam a estratégia de compartilhamento de risco no caso do medicamento Nusinersena^{9,10}. Também adotam essa estratégia países como a Espanha e a Inglaterra¹¹.

Sendo assim, o presente estudo visa discutir as implicações econômicas da implementação destas tecnologias no setor público, o pouco investimento em saúde do Brasil, comparado com os demais países, como mostram os dados do Banco Mundial^{12,13} e os impactos econômicos consequentes de emendas constitucionais resultando no sub-financiamento da saúde no Brasil¹⁴.

2. Método

2.1. Objetivo

O estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sistematizada dos estudos relacionados aos custos e riscos financeiros aos governos com a implementação das terapias gênicas e celulares em doenças raras no setor público.

2.2. Estratégia de Busca

Este estudo foi realizado a partir de uma revisão integrativa e sistematizada da literatura com o propósito de direcionar o pesquisador a prática, se respaldando de embasamento científico. Em suma, a metodologia consiste em sintetizar as pesquisas disponíveis em bancos de dados sobre o tema escolhido, analisar criticamente os resultados de busca e decidir pela inclusão ou exclusão dos artigos científicos relacionados.¹⁵

A revisão foi iniciada a partir da seguinte pergunta-chave: o que a literatura científica apresenta sobre os desafios de implementação das terapias gênicas e celulares de doenças raras no setor público, bem como os seus custos e riscos financeiros aos governos? A pergunta serviu como base para a definição dos descritores de interesse na plataforma (<http://decs.bvs.br/>) - Descritores em ciências da saúde, e da plataforma *Mesh* (<https://meshb.nlm.nih.gov/>) - Medical Subject Headings

Os descritores utilizados na pesquisa derivaram-se dos seguintes itens chaves:

Item-chave	Descritores - Decs
I. Terapia	Terapia Genéticas e Imunoterapia Adotiva
II. Sistema Público de Saude	Medicina Estatal; Assistência de Saúde Universal; Programas Nacionais de Saúde; Política de Saúde; Sistema Único de Saúde; Acesso universal aos serviços de saúde; Estratégias para Cobertura Universal de saúde; Ensaios clínicos como Assunto; Parcerias Público-privadas.
III. Custos	Custos e análise de custo; Análise custo-benefício; Custos de medicamentos; Custos de Cuidados de Saúde.
IV. Risco Financeiro	Participação no Risco Financeiro; Reembolso de incentivo; Avaliação de Resultados em cuidados de saúde e Mecanismo de reembolso
V. Doenças raras	Doenças raras
VI. Humanos	Humanos

Item-chave	Descritores - Mesh
I. Therapy	Genetic Therapy and Immunotherapy, Adoptive
II. Health Public System	State Medicine, Public Health administration, Universal Health Care, National Health Programs, Health Policy, Clinical Trial as topic e Public-private sector partnerships
III. Costs	Costs and costs analysis, cost-benefit analysis, Drug costs e Health care costs
IV. Risk Sharing, Financial, financial	Reimbursement, Incentive, Outcome assessment health care e Reimbursement Mechanisms

V. Rare diseases	Rare diseases
------------------	---------------

VI. Humans	Humans
------------	--------

Quadro 1. Itens-chave e descritores derivados de cada item-chave segundo os principais elementos da pergunta de pesquisa da revisão obtidos nas plataformas Decs e Mesh.

Fonte: elaboração dos autores

Os itens mencionados acima foram combinados em polos para construir a sintaxe da pesquisa, de modo que fosse possível obter os resultados abrangentes, sistematizados e reprodutíveis. Os polos foram divididos nas categorias fenômeno, população e contexto, dialogando com a pergunta da pesquisa.

Dentro de cada polo, adotou-se os operadores booleanos “OR” com o objetivo de expandir a busca dos artigos. Por outro lado, com a utilização do operador booleano “AND”, os resultados foram restritos e mapeados estrategicamente para a obtenção dos resultados de interesse, relacionados ao tema do estudo.

A busca bibliográfica dos artigos foram feitos no portal Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)- <http://bvsa.org/>, Pubmed - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> e através do Portal de Periódicos da CAPES, foram acessados as bases de dados Scopus – <https://www.scopus.com/> e Embase - <https://www-embase.ez67.periodicos.capes.gov.br/>

No polo fenômeno, foram incluídos os descritores relacionados à Terapia (I), extraída da pergunta de pesquisa. Como mencionado acima, o objetivo do estudo é discutir os desafios de implementação das terapias gênicas e celulares no setor público, bem como os custos e riscos financeiros envolvidos. Portanto, este pólo possui como tema central estas terapias específicas:

O polo contexto contempla a combinação dos descritores Custos (III) e Risco Financeiro (IV). A utilização destes descritores buscou correlacionar os custos, formas de financiamento e implementação dos descritores utilizados no polo fenômeno, nos sistemas públicos de saúde.

Por fim, o polo população foi construído a partir da combinação dos descritores *Sistema Público de Saúde (II)*, *Doenças raras (V)* e *Humanos (VI)*. O objetivo da utilização destes descritores específicos foi restringir a aplicação das terapias gênicas e celulares em pacientes com doenças raras, que utilizam os sistemas públicos de saúde, todavia, foi correlacionado a estes descritores o descritor “humano” para expansão dos resultados de busca. As respectivas sintaxes separadas por polos são apresentadas no **Quadro 2**.

Base de Dados	Fenômeno	Contexto	População
BVS	<i>mh:("Terapia Genetica" OR "Imunoterapia Adotiva")</i>	<i>mh:("Custos e analise de Custo" OR "Analise custo-beneficio" OR "Custos de medicamentos" OR "Custos de Cuidados de Saude" OR "Participacao no Risco Financeiro" OR "Avaliacao de Resultados em cuidados de saude" OR "Mecanismo de reembolso")</i>	<i>mh:("Doencas raras" OR "humanos" OR "medicina estatal" OR "assistencia de saude universal" OR "programas nacionais de saude" OR "política de saude" OR "sistema único de saude" OR "cobertura do seguro de saude" OR "programas governamentais" OR "Acesso universal aos servicos de saude" OR "Estrategias para Cobertura Universal de saude" OR "Ensaio clínico como Assunto" OR "Parcerias Público-privadas")</i>
Resultados	(54.340 resultados)	(245.551 resultados)	(17.633.980 resultados)
Pubmed	<i>"Genetic Therapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy, adoptive"[MeSH Terms]</i>	<i>((((((((("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR "Drug Costs"[Mesh]) OR "Health Care Costs"[Mesh]) OR "Risk Sharing, Financial"[Mesh]) OR "Outcome Assessment, Health Care"[Mesh])</i>	<i>((((((((("State Medicine"[Mesh]) OR "Public Health Administration"[Mesh]) OR "Universal Health Care"[Mesh]) OR "National Health Programs"[Mesh]) OR "Health Policy"[Mesh]) OR "Universal Health Insurance"[Mesh]) OR "Government Programs"[Mesh]) OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR "Public-Private Sector Partnerships"[Mesh]) OR "Rare Diseases"[Mesh]) OR "Humans"[Mesh]</i>
Resultados	(332.655 resultados)	(1.403.955 resultados)	(18.599.643 resultados)
Scopus	<i>"Genetic Therapy" OR "immunotherapy, adoptive"</i>	<i>"Costs and Cost Analysis" OR "cost-benefit analysis" OR "Drug Costs" OR "Health Care Costs" OR "risk sharing, financial" OR "outcome assessment, health care"</i>	<i>"Universal Health Care" OR "National Health Programs" OR "Health Policy" OR "State Medicine" OR "Public Health Administration" OR "Clinical Trials as Topic" OR "public-private sector partnerships" OR "Rare Diseases" OR "Humans"</i>
Resultados	(20.147 resultados)	(481.435 resultados)	(20.855.544 resultados)
Embase	<i>'genetic therapy'/exp OR 'genetic therapy' OR 'immunotherapy, adoptive'/exp OR 'immunotherapy, adoptive'</i>	<i>'costs and cost analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'drug costs' OR 'health care costs' OR 'risk sharing, financial' OR 'outcome assessment, health care'</i>	<i>'universal health care' OR 'national health programs' OR 'health policy' OR 'state medicine' OR 'public health administration' OR 'clinical trials as topic' OR 'public-private sector partnerships' OR 'rare diseases' OR 'humans'</i>
Resultados	(110.674 resultados)	(112.006 resultados)	(625.845 resultados)

Quadro 2. – Apresentação das Sintaxes obtidas das plataformas BVS, Pubmed, Scopus e Embase e resultados de busca.

Fonte: elaboração dos autores

Bases de dados	Sintaxe Final – Polos Fenômeno, Contexto e População
BVS	- mh:((mh:(mh:("Terapia Genetica" OR "Imunoterapia Adotiva"))) AND (mh:(mh:("Doencas raras" OR "humanos" OR "medicina estatal" OR "assistencia de saude universal" OR "programas nacionais de saude" OR "política de saude" OR "sistema único de saude" OR "cobertura do seguro de saude" OR "programas governamentais" OR "Acesso universal aos servicos de saude" OR "Estrategias para Cobertura Universal de saude" OR "Ensaio clinicos como Assunto" OR "Parcerias Público-privadas")))) AND (mh:(mh:("Custos e analise de Custo" OR "Analise custo-beneficio" OR "Custos de medicamentos" OR "Custos de Cuidados de Saude" OR "Participacao no Risco Financeiro" OR "Avaliacao de Resultados em cuidados de saude" OR "Mecanismo de reembolso"))))
Pubmed	(("Genetic Therapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy, adoptive"[MeSH Terms]) AND (((("Costs and Cost Analysis"[MeSH Terms] OR "cost-benefit analysis"[MeSH Terms]) OR "Drug Costs"[MeSH Terms]) OR "Health Care Costs"[MeSH Terms]) OR "risk sharing, financial"[MeSH Terms]) OR "outcome assessment, health care"[MeSH Terms])) AND (((((((("State Medicine"[MeSH Terms] OR "Public Health Administration"[MeSH Terms]) OR "Universal Health Care"[MeSH Terms]) OR "National Health Programs"[MeSH Terms]) OR "Health Policy"[MeSH Terms]) OR "Universal Health Insurance"[MeSH Terms]) OR "Government Programs"[MeSH Terms]) OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH Terms]) OR "public-private sector partnerships"[MeSH Terms]) OR "Rare Diseases"[MeSH Terms]) OR "Humans"[MeSH Terms])
Scopus	(KEY ("Costs and Cost Analysis" OR "cost-benefit analysis" OR "Drug Costs" OR "Health Care Costs" OR "risk sharing, financial" OR "outcome assessment, health care")) AND (KEY ("Genetic Therapy" OR "immunotherapy, adoptive")) AND (KEY ("Universal Health Care" OR "National Health Programs" OR "Health Policy" OR "State Medicine" OR "Public Health Administration" OR "Clinical Trials as Topic" OR "public-private sector partnerships" OR "Rare Diseases" OR "Humans"))
Embase	'genetic therapy'/exp OR 'genetic therapy' OR 'immunotherapy, adoptive'/exp OR 'immunotherapy, adoptive') AND ('costs and cost analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'drug costs' OR 'health care costs' OR 'risk sharing, financial' OR 'outcome assessment, health care') AND ('universal health care' OR 'national health programs' OR 'health policy' OR 'state medicine' OR 'public health administration' OR 'clinical trials as topic' OR 'public-private sector partnerships' OR 'rare diseases' OR 'humans')

Quadro 3. – Apresentação das Sintaxes finais obtidas das plataformas BVS, Pubmed, Scopus e Embase e resultados de busca.

Fonte: elaboração dos autores

Entende-se que através do método de busca adotado, foi possível a obtenção de 77 artigos na BVS, sendo 1374 na Pubmed, 194 no Scopus e 1110 no Embase. Dentre as publicações encontradas, o objetivo foi aplicar os critérios de inclusão de publicações dos últimos 10 anos, os idiomas nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram excluídos os artigos que não tinham como temática os aspectos financeiros e científicos das terapias gênicas e celulares no âmbito dos sistemas de saúde. Para evitar a duplicidade de artigos foi utilizado o programa Zotero.

Os critérios de inclusão utilizados para a seleção da amostra foram textos no formato de artigos ou editoriais científicos originais, nos idiomas Inglês, Português ou Espanhol; Publicações a partir do ano de 2010; estarem adequados a temática do Trabalho de Conclusão de Curso; artigos que citavam no título e/ou resumo resultados clínicos, aspectos financeiros e áreas terapêuticas das Terapias Genicas e Celulares.

Os critérios de exclusão utilizados para a seleção da amostra foram artigos publicados anteriormente ao ano de 2010 e artigos não relacionados a temática do trabalho;

Dos artigos obtidos, 322 foram excluídos por estarem duplicados. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos dos artigos resultantes de cada base de dados pesquisada individualmente. Nesta etapa, 2220 artigos foram excluídos por não apresentarem o tema proposto e foram selecionados a quantidade de artigos apresentadas na Figura 1, se respeitando os critérios de inclusão/exclusão.

O total de artigos selecionado em todas bases de dados utilizados foram 213 artigos. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 159 artigos e 64 artigos selecionados para a leitura na íntegra. Por fim, foram selecionados 20 artigos para o presente trabalho (FIGURA 1).

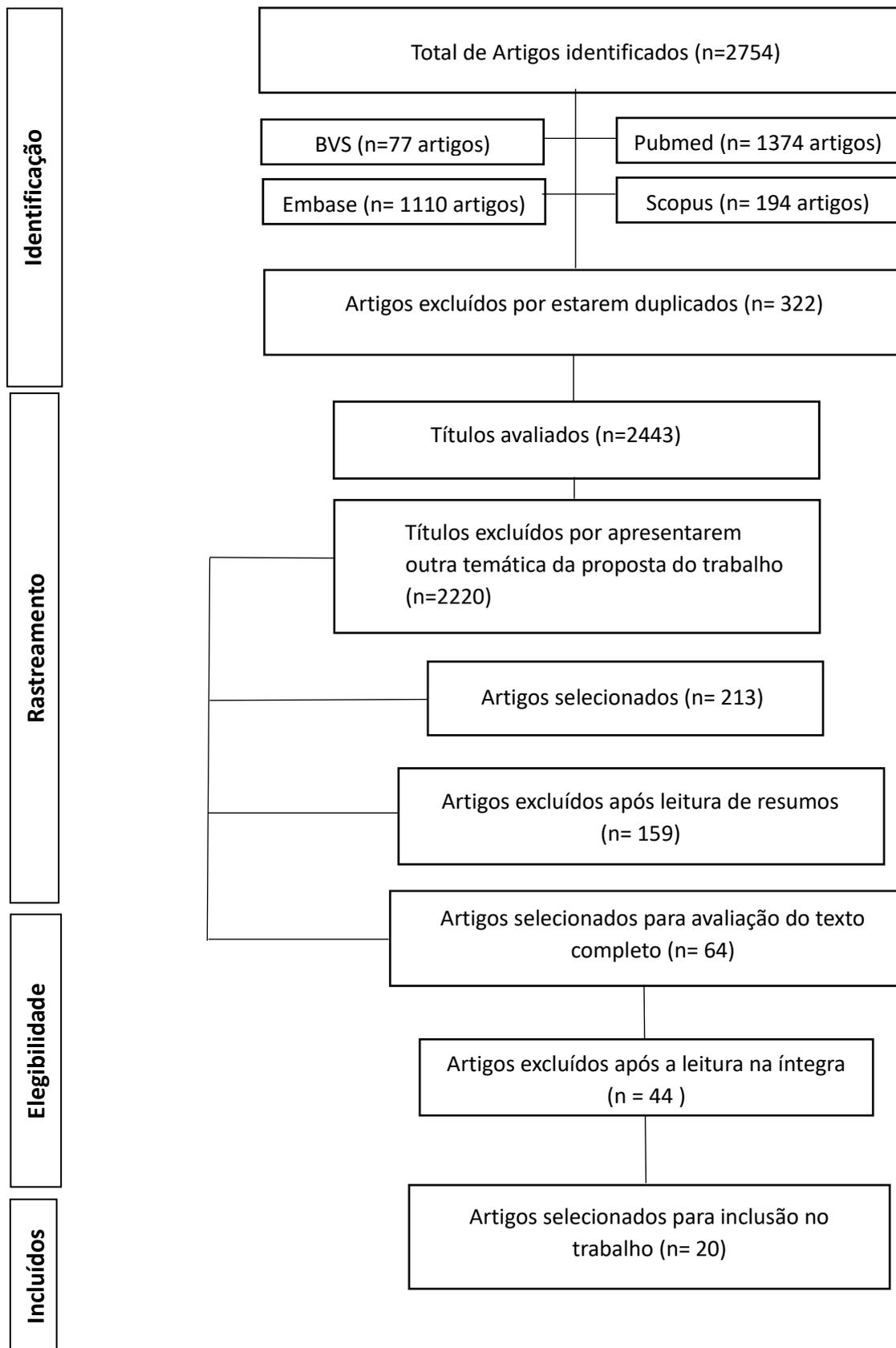


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos incluídos na revisão.

3. Resultados

Os 20 artigos selecionados para o presente trabalho são apresentados no fluxograma e descritos na tabela 1 abaixo. Os trabalhos foram lidos por completo e extraiu-se de seu conteúdo as informações à seguir: autor(es), metodologia, objetivos e sua relação com a pergunta de pesquisa, apresentadas nas tabelas 2, 3 e 4.

N	Autores	Ano	Título	Revista
1	Al-Zaidy, S et al.	2019	Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy.	Pediatric pulmonology
2	Campbell, JD; Whittington, MDP	2019	Paying for CAR-T therapy amidst limited health system resources	Journal of Clinical Oncology
3	Cavazana-Calvo, M. et al	2012	Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 1	Current opinion in immunology
4	Chakraborty, R. et al.	2019	Patient-reported outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges and opportunities	Biology of Blood and Marrow Transplantation
5	Coppens, DGM et. al	2018	A decade of marketing approval of gene and cell-based therapies in the United States, European Union and Japan: An evaluation of regulatory decision-making	Cytotherapy
6	Cossu, G. et al	2018	Lancet commission: stem cells and regenerative medicine	The Lancet
7	Darrow, JL	2019	FDA documents reveal the value of a costly gene therapy	Drug discovery today
8	Ginn, SL. et al	2018	Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update	The journal of gene medicine
9	Hampson. G. et al	2018	Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system	Journal of comparative effectiveness research
10	Jönsson, B. et al	2019	Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare	The European Journal of Health Economics
11	Jørgensen, J.; Hanna, E. & Kefalas, P.	2020	Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries	Journal of Market Access & Health Policy
12	Machin, N; Ragni, MV & Smith, KJ	2018	Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis.	Blood advances
13	Pagel, JM; West, HJ	2017	Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy	Jama Oncology
14	Salzman, R. et al	2018	Addressing the value of gene therapy and enhancing patient access to transformative treatments	Molecular Therapy
15	Shukla, V., Seoane-Vazquez, E., Fawaz, S., Brown, L., & Rodriguez-Monguio	2019	The Landscape of Cellular and Gene Therapy Products: Authorization, Discontinuations, and Cost	Human Gene Therapy Clinical Development
16	Singh, AK.; Mcguirk, JP	2020	CAR T cells: Continuation in a revolution of immunotherapy	The Lancet Oncology

17	Straub, V. et al	2016	Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy	The Lancet Neurology
18	Tarnowski, J. et al	2017	Delivering advanced therapies: the big pharma approach	Gene Therapy
19	Yáñez-Muñoz, RJ	2017	10 Years of Rare Disease Day	Gene Therapy
20	Ylä-Herttuala, S	2015	Glybera's second act: the curtain rises on the high cost of therapy	Molecular Therapy

A **Tabela 1** apresenta os artigos que foram obtidos de acordo com os princípios metodológicos adotados nessa pesquisa após busca na literatura e que foram selecionados e incluídos no presente trabalho. Foram indicados respectivamente os autores, ano de publicação, título do trabalho e revista da publicação. Destaque-se que todos os artigos selecionados foram publicados entre os anos 2010 e 2020.

Na tabela 2, estão sintetizados os artigos que discorrem sobre a Importância dos Produtos de Terapia Avançada e as suas inovações científicas, sua relação com os estudos clínicos realizados globalmente e o contexto que a análise é realizada.

Autores, Ano	Metodologia	Objetivos	Principais Pontos e sua relação com a pergunta de pesquisa
Jönsson, B. et al, 2019	Artigo. Resultados de Painel com os especialistas da área	Identificar e discutir os principais desafios dos Produtos de Terapia Avançada do pontos de vista das Agências de Tecnologia em Saúde e os modelos econômicos e metodológicos utilizados.	Definição dos Produtos de Terapia Avançada do ponto de vista regulatório e os aspectos econômicos relacionados
Pagel, JM; West, HJ, 2017	Editorial. Sobre os principais mecanismos de ação dos PTA.	Apresentação dos mecanismos de ação, preparação e eventos adversos dos Produtos de Terapia Avançada.	Definição dos aspectos científicos dos Produtos de Terapia Avançada e seus mecanismos de ação.
Shukla, V., Seoane-Vazquez, E., Fawaz, S., Brown, L., & Rodriguez-Monguio, 2019	Levantamento bibliográfico através de busca eletrônica integrativa na literatura científica	Examinar as características relacionadas as autorizações comerciais, descontinuações de produtos e precificação das terapias gênicas e celulares globalmente	Apresentar o histórico de aprovações comerciais e regulatórias dos Produtos de Terapia Avançada globalmente

Tabela 2 – Importância dos PTA e as suas inovações científicas

Na tabela 3 são apresentados os artigos relacionados as incertezas e riscos na Implementação dos Produtos de Terapia Avançada.

Autores, Ano	Metodologia	Objetivos	Principais Pontos e sua relação com a pergunta de pesquisa
Al-Zaidy, S et al., 2019	Artigo. Apresentação dos resultados de estudos clínicos realizados com Produtos de Terapia Avançada	Apresentar os ganhos de saúde pelos pacientes através do tratamento de terapias gênicas	Exemplificação da aplicação dos Produtos de Terapia Avançadas em doenças raras, no caso, Atrofia Muscular Espinhal

Cavazana-Calvo, M. et al, 2012	Artigo. Apresentação dos resultados de estudos clínicos realizados com Produtos de Terapia Avançada	Avaliar os prós e contras na utilização de terapias gênicas no tratamrnto de pacientes com imunodeficiência primária	Exemplificação da aplicação dos Produtos de Terapia Avançadas em doenças raras, no caso, imunodeficiência primária
Darrow JL, 2019	Editorial. Descrição dos valores envolvidos da Terapia Genica Luxturna	Apresentação do medicamento Luxturna para o tratamento da distofia retiniana e hereditária e os custos e valores envolvidos	Exemplo de Aprovação da Terapia Gênica Luxturna pelo FDA para o tratamento da distofia retiniana hereditária
Ginn SL et al., 2018	Artigo. Revisão Sistemática da Literatura sobre os estudos clínicos conduzidos globalmente com os Produtos de Terapia Avançada	Apresentação do número pesquisas clínicas sendo conduzidas globalmente com os Produtos Terapias Avançadas, as regiões com o maior número de pesquisas e principais áreas terapêuticas estudadas e principais tendências de aplicação	Demonstrar o crescimento no número de pesquisas clínicas com os Produtos de Terapia Avançada e sua tendência como um novo produto da Indústria Farmacêutica
Jönsson, B. et al, 2019	Artigo. Resultados de Painel com os especialistas da área	Identificar e discutir os principais desafios dos Produtos de Terapia Avançada do pontos de vista das Agências de Tecnologia em Saúde e os modelos econômicos e metodológicos utilizados.	O artigo aborda as incertezas referentes a implementação dos Produtos de Terapia avançada nos sistemas de saúde e a importância de se monitorar os pacientes para avaliação dos desfechos clínicos.
Machin, N; Ragni, MV & Smith, KJ	Artigo. Estudo de caso sobre o Custo-efetividade de PTA para o tratamento de Hemofilia	Estimar os custos e efetividade de tratamentos para Hemofilia A severa da perspectiva do Sistema de Saúde dos EUA	Exemplificação do uso dos Produtos de Terapia Avançada para o tratamento da Hemofilia e o seu custo-efetividade comparado com os tratamentos convencionais.
Yanez-Muñoz, 2017	Editorial. Discussão sobre o acesso e alternativas terapêuticas para pacientes com doenças raras.	Apresentar os principais desafios enfrentados pelos pacientes portadores de doenças raras e a importância do desenvolvimento de alternativas terapêuticas para estes pacientes	Avaliação sobre a epidemiologia de doenças raras no mundo e as terapias gênicas como alternativa terapêutica para os portadores de doenças raras.

Tabela 3 – Incertezas e Riscos na Implementação dos Produtos de Terapia Avançada (PTA)

Por fim, na tabela 4 estão listados os artigos que abordaram os aspectos econômicos destas terapias.

Autores, Ano	Metodologia	Objetivos	Principais Pontos e sua relação com a pergunta de pesquisa
Hampson, 2018	Artigo. Revisão da Literatura e entrevistas com os especialistas do tema	Explorar os principais desafios relacionadas as terapias gênicas, discutir soluções potenciais e apresentar recomendações políticas com fins de acesso e financiamento	Apresentar os principais desafios e incertezas relacionados à implementação dos Produtos de Terapia Avançada nos Sistemas de Saúde e demais aspectos referentes ao seu financiamento.
Cossu et al, 2018	Artigo. Discussão sobre os aspectos regulatórios aplicados aos Produtos de Terapia Avançada e critérios científicos avaliados para comercialização.	Apresentar as fragilidades científicas relacionados aos Produtos de Terapia Avançada e propor estratégias para promoção de um maior embasamento científico, participação de pacientes nas discussões e modelos de financiamento	O artigo apresenta o panorama regulatório relacionado aos Produtos de Terapia Avançada, algumas fragilidades nos estudos clínicos conduzidos e seus endpoints clínicos, bem como o interesse da Indústria farmacêutica na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para doenças órfãs.
Coppens, 2018	Artigo. Estudo de coorte realizado para se avaliar os critérios adotados pelas agências regulatórias para aprovação dos Produtos de Terapia Avançada	Avaliação das principais diferenças nos critérios de decisão tomados pelas agências regulatórias dos EUA, União Europeia e Japão para aprovação dos Produtos de Terapia Avançada	O artigo apresenta os critérios adotados pelas agências regulatórias em países selecionados para a aprovação dos Produtos de Terapia Avançada e defende uma harmonização entre as agências.
Tarnowski, 2017	Artigo. Revisão da Literatura e entrevistas com os especialistas do tema	Apresentar os desafios de manufatura, logística, regulatórios e financiamento para promoção do acesso dos Produtos de Terapia Avançada aos Pacientes.	O artigo apresenta uma série de desafios relacionados a produção do Produtos de Terapia Avançada, a jornada do paciente para o recebimento da terapia e as incertezas demonstradas por investidores.
Singh, 2020	Artigo. Levantamento bibliográfico através de busca eletrônica integrativa na literatura científica sobre os eventos adversos relacionados ao tratamento com os PTA	Apresentação do pano de fundo no campo dos Produtos de Terapia Avançada e o desenvolvimento de células T geneticamente modificadas	Apresentação dos Principais Eventos Adversos relacionados ao tratamento dos Produtos de Terapia Avançada
Chakraborty, R. et al.	Artigo. Estudos de caso sobre a aplicação dos Questionários de	Apresentar um resumo sobre a viabilidade de se incorporar os Questionários de Qualidade de vida em	O artigo apresenta a importância da utilização e aplicação de questionários de qualidade de vida aos pacientes tratamento com os Produtos de Terapias

	Qualidade de vida em pacientes tratados com PTA	terapias com células Car-T e os desafios relacionados.	Avançadas com o objetivo de se medir os desfechos clínicos apresentados para se avaliar futuramente se estas terapias são custo-efetivas
Straub, 2016	Artigo. Revisão da Literatura e entrevistas com os especialistas do tema	Identificar estratégias para superação de desafios, desenvolvimento de ferramentas e cooperação entre stakeholders para o desenvolvimento de terapias para o tratamento de Distrofia muscular de Duchenne	Aspectos regulatórios relacionados ao desenvolvimento de terapias para doenças consideradas órfãs e incentivos governamentais
Ylä-herttua, 2015	Artigo. Descreve os desafios de financiamento da terapia genica Glybera	Identificar os custos envolvidos do medicamento Glybera e os desafios de seu financiamento por governos e segurados	Custos e valores praticados na comercialização da Terapia genica Glybera para o tratamento de pacientes para reposição da enzima lipase.
Salzman, 2018	Artigo. Resultados de Painel com os especialistas da área	Apresentação de modelos de financiamento em desenvolvimento específicos para os Produtos de Terapia Avançada por fabricantes, seguradoras e governos para promoção do acesso a estas terapias pelos pacientes	Apresentação dos modelos de compartilhamento de riscos e demais modelos de financiamento dos Produtos de Terapia Avançada
Campbell, 2019	Artigo. Estudo de caso sobre o custo-efetividade de duas terapias gênicas experiências	Avaliação do custo-efetividade das terapias gênicas Kymriah e Yescarta, o seu impacto orçamentário nos Sistemas de Saúde e as incertezas relacionados	Apresentação dos desdobramentos vinculados ao tratamento de pacientes com os Produtos de Terapia Avançada
Jørgensen, 2020	Artigo. Pesquisa secundária, complementada por pesquisa primária com especialistas	Apresentar um resumo dos modelos de financiamento do medicamento Kymriah e Yescarta em países europeus selecionados, identificar os desafios e aprendizados para os futuros lançamentos	Apresentação sobre as principais estratégias de financiamento dos Produtos de Terapia Avançada por países europeus e modelos de monitoramento de pacientes e coleta de dados de desfechos clínicos

Tabela 4 – Aspectos Econômicos e estratégias de financiamento dos Produtos de Terapia Avançada.

Os artigos selecionados apesar de variarem quanto ao tema, se aproximaram da pergunta de pesquisa seja relacionado ao tema dos Produtos de Terapia Avançada, o seu financiamento ou com as doenças raras. 10 dos 20 artigos abordaram os aspectos econômicos relacionados à implementação dos Produtos de Terapia Avançada nos Sistemas de Saúde. Além disso, 3 artigos abordaram os aspectos científicos por trás dos PTA, sua abrangência em diferentes áreas terapêuticas e o número de pesquisas clínicas em andamento, o que explica o esforço da Indústria Farmacêutica para viabilizar o lançamento de terapias baseadas nessa tecnologia. Os demais trabalhos apresentaram a discussão sobre a importância da cooperação entre a Indústria farmacêutica, o Estado e associações de pacientes para se buscar alternativas de tratamento a pacientes portadores de doenças raras e os desafios para se promover o acesso a estas terapias. Não obstante, foram obtidos trabalhos que apresentaram os aspectos regulatórios relacionados aos PTA, a importância do monitoramento destes pacientes e de se realizar estudos de mundo real para se avaliar os desfechos clínicos apresentados, estudos de caso de sua aplicação em pacientes com doenças raras, no caso, Atrofia Muscular Espinhal, bem como os eventos adversos apresentados por pacientes que foram tratados com estas terapias. A diversidade de trabalhos foi considerada positiva pois permite integrar, conforme o objetivo desta revisão, abarcar a amplitude da temática recuperada segundo os critérios de alcance da metodologia empreendida.

4. Discussão

4.1. Produtos de Terapia Avançada: notas sobre seus fundamentos científicos

Com o avanço da medicina, novas tecnologias vêm sendo desenvolvidas pela Indústria Farmacêutica com o objetivo de proporcionar a erradicação de doenças e/ou o aumento significativo da qualidade de vida dos pacientes que possuem doenças consideradas incuráveis, bem como demais enfermidades de caráter crônico. Neste cenário, Jonsson defende que os chamados Produtos de Terapias Avançadas (PTA) demonstram apresentar potencial terapêutico para tal. Os PTA são constituídos pelas Terapias Gênicas, de Engenharia Tecidual e Terapias Celulares, formando uma nova classe terapêutica. ¹

A administração das terapias gênicas pode ocorrer nas formas *in vivo* e *ex-vivo*. A administração *in-vivo* consiste na introdução do gene de interesse diretamente no organismo. A terapia gênica tem como alvo as células somáticas do sangue e, especificamente, visa corrigir um gene defeituoso por meio da reposição de sua cópia corrigida. Esta reposição pode ocorrer por meio de vetores virais ou não-virais, utilizados para o transporte do gene corrigido ou transgene ao núcleo celular para, em seguida, ser liberado de forma que seja processado pelo DNA. Uma vez que o DNA processa o gene corrigido, espera-se que a síntese proteica ocorra normalmente e a proteína possa ser expressa de tal maneira que culmine no efeito terapêutico desejado. ² A administração *ex-vivo* está baseado na modificação e/ou reprogramação celular por meio da manipulação em laboratório, de forma que as células sejam, posteriormente, introduzidas no paciente por meio de infusão. Exemplos contemporâneos desta tecnologia são as terapias celulares utilizando células T de engenharia CAR (Receptores de Antígenos Quiméricos) modificado. ³

Os tipos de vetores utilizados podem variar de acordo com a célula alvo de interesse. Os principais vetores virais utilizados são os retrovírus, lentivírus, adenovírus e os adenovírus associados. Já os vetores não-virais consistem na introdução do gene de interesse por meio de reações químicas ou físicas às células alvo, como microinjeção de DNA, eletroporação e biobalística. Embora apresentem elevado custo, os métodos de transferência que utilizam vetores virais vêm apresentando maior eficiência em termos de manufatura.¹⁶

O tratamento do paciente envolve diferentes etapas que vão desde aspectos logísticos até fatores econômicos. Uma vez elegível ao tratamento, o paciente é admitido em instituição hospitalar para realizar o procedimento. Nas terapias *ex-vivo* realiza-se a aférese, que consiste na retirada do sangue do paciente para, em seguida, proceder na manipulação genética das células. Este processo exige controle de qualidade complexo e inúmeras etapas de produção. De acordo com as características de saúde do paciente, o mesmo deverá permanecer na unidade hospitalar durante a preparação da terapia, bem como após o procedimento para o monitoramento de eventos adversos. Devido à complexidade do tratamento, os pacientes e seu familiares enfrentam, além dos desafios da doença em si, uma carga emocional elevada.¹⁷

Além de apresentar a evolução das terapias gênicas ao longo do início do século XXI, Kaufmann e colegas, também, abordam os resultados clínicos satisfatórios em pacientes com enfermidades raras²⁹, conforme demonstrado por Cavazzana-Calvo, nos quais mais de 60 pacientes com Imunodeficiência primária foram tratados ao longo de 15 anos com terapia gênica, utilizando vetores gamaretrovirais. Este tratamento demonstrou ser clinicamente benéfico a maioria dos pacientes, apesar de haver prós e contras em sua utilização, quando comparados a transplante alogênico.¹⁸

Kaufmann mostrou o potencial terapêutico apresentado pelas terapias gênicas nas enfermidades raras e despertou o interesse de cientistas em explorar a aplicação destas terapias em outras áreas terapêuticas como câncer, doenças crônicas, progressivas, neurodegenerativas e metabólicas como Doença de Parkinson e diabetes.¹⁹

4.2. Os benefícios dos Produtos de Terapia Avançada e o interesse da Indústria farmacêutica

Atualmente, a pesquisa e desenvolvimento dos PTA apresenta uma tendência de crescimento em um contexto em que a medicina personalizada vem ganhando mais espaço no mercado farmacêutico. A partir de relatório extraído de *Journal of Medicine Gene Therapy 2017*, houve aumento no número de pesquisas clínicas no mundo com terapias gênicas e celulares, saltando de apenas 1 estudo clínico aprovado em 1989 para 132 em 2017 com destaque aos estudos realizados nos Estados Unidos, cujas pesquisas correspondiam a 63,8% de todas as pesquisas realizadas globalmente. Vale apontar a fraca participação da América latina nesses estudos e a área de oncologia como principal área de interesse, correspondendo a 76,1% dos estudos em condução.²⁰

Os estudos pioneiros com terapias celulares surgiram na Coreia do Sul, em 2001, seguidos pelo Canadá, Nova Zelândia e Japão, nos anos seguintes. Até o ano de 2018, a Coreia do Sul registrou o maior número de aprovações regulatórias. A primeira terapia gênica aprovada foi desenvolvida na China, em 2003, para o tratamento de Câncer de Cabeça e Pescoço. Entre os anos de 2003 e 2011, apenas China, Rússia e Filipinas haviam obtido a aprovação regulatória para o uso dessas terapias. Entretanto, após 2011, a maioria das pesquisas e aprovações ocorreram na União Europeia, bem como nos Estados Unidos.² Para o período recente, Wey J. mostrou

que a China ultrapassou os EUA no número de pesquisas para o desenvolvimento de Produtos de Terapia Avançada.²¹

De acordo com o relatório produzido pela consultoria Farmacêutica IQVIA, os estudos clínicos com PTA, denominados no relatório como *Next Generation Biotherapeutics* (NGB), registraram crescimento de 124%, passando de 120 para 269 moléculas, entre 2015 e 2018, desde a fase I até o seu registro nas agências regulatórias. Deste número, 36% foram orientados para o segmento de oncologia.⁴ Apesar do interesse na oncologia, vem o registro e a comercialização de terapias em outras áreas terapêuticas, com destaque para o conjunto de doenças raras.

Nos EUA e na Europa, a terapia gênica Yescarta, indicada para o tratamento de Linfoma difuso de grandes células B e linfoma de grandes células B primário do mediastino recidivantes ou refratários, vem sendo comercializada pela empresa Gilead. No mesmo sentido, a Novartis vem se destacando com o lançamento das terapias gênicas Kymriah, aprovado pelo FDA em 2017. A terapia Kymriah é usada no tratamento de Leucemia Linfoblástica aguda (LLA) de células B refratária em recidiva após transplante ou em segunda recidiva e posterior^{22GINN} e outras indicações, como o Zolgensma para Atrofia Muscular Espinhal (AME) aprovado pelo FDA em maio de 2019²² e registrado no Brasil em 2020 e o Luxturna aprovado pelo FDA em 2017²³. Schuster (2018) mostrou que as terapias Kymriah e Yescarta apresentaram resultados positivos no tratamento de pacientes, não demonstrando sinais de recidiva após o primeiro tratamento.^{23,24} O conjunto de medicamentos aprovados pelo FDA e pela EMA demonstram o alcance e diversidade alcançada pelas PTA, como indicado nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 5 – Exemplos de PTA aprovados pelo FDA.

Exemplos de PTA aprovados pelo FDA	
Produto	Companhia
Imlygic	BioVex, INC
Kymriah	Novartis
Laviv	Fibrocell Technologies
Luxturna	Spark Therapeutics
Provenge	Dendreon Corp.
Tecartus	Kite Pharma
Yescarta	Kite Pharma
Zolgensma	AveXis, Inc

Fonte: FDA. U.S. Food & Drug Administration. Approved Cellular and Gene Therapy Products, 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>

Tabela 6 – Exemplos de PTA aprovados pelo EMA.

Exemplos de PTA aprovados pelo EMA	
Produto	Companhia
Imlygic	BioVex, INC
Kymriah	Novartis
Luxturna	Spark Therapeutics
Yescarta	Kite Pharma
Strimvelis	Glaxosmithkline

Fonte: European Medicines Agency. Science Medicines Health.2020. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en>

Segundo WAKAP S., a partir de informações provenientes da Orphanet, mostraram que existem mais de 6 mil tipos de doenças raras descritas na literatura, que atingem de 3,5% a 5,9% da população mundial.⁵ Tomando como referência os critérios utilizados pela União Europeia, nos quais as enfermidades são classificadas como doenças raras quando alcançam entre 5 mil e 10 mil pessoas, estima-se que os portadores dessas doenças podem chegar entre 263 e 446 milhões, no mundo.²⁵ No Brasil, a portaria nº199/2014 do Ministério da Saúde estabelece que uma doença é considerada rara quando apresenta a prevalência de até 65 pessoas dentre 100 mil habitantes.²⁶ A partir desse parâmetro, a Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica e Pesquisa (INTERFARMA) estima a existência de 13 milhões de pessoas portadoras enfermidades raras.²⁷

Segundo o Ministério da Saúde²⁸, 80% das doenças raras são genéticas e as demais doenças são adquiridas ao longo da vida por meio de causas ambientais, infecciosas, imunológicas, entre outras. Não existem estimativas a respeito da sobrevida alcançada pelos pacientes, pois esta varia de acordo com o tipo de enfermidade. A Atrofia Muscular Espinhal (AME) ilustra a complexidade no tratamento de doenças raras. A AME é uma doença neurodegenerativa resultante da mutação no gene de sobrevivência do neurônio motor (SMN), sendo classificada nos subtipos I, II, III ou IV. O subtipo I é responsável por cerca de 60% dos casos. O início das manifestações clínicas, como a incapacidade de se sentar de forma independente, varia entre o nascimento e os primeiros 6 meses de vida. O tipo I é o mais agressivo, uma vez que os bebês apresentam complicações respiratórias já no primeiro ano de vida. Estudo realizado com os bebês que continham o tipo I, duas cópias do gene SMN2 e que foram atendidos com tratamento padrão, resultou em sobrevida que variou entre 8 e 10,5 meses.²⁹

As terapias convencionais para as doenças raras, quando disponíveis, limitam-se ao tratamento dos sintomas e agem de forma profilática. Isso é observado em pacientes com Hemofilia do tipo A severa, os quais, por possuírem uma mutação no gene FVIII, não conseguem produzir o Fator VIII de coagulação, resultando em sangramentos espontâneos nas articulações, músculos e cavidades do corpo. A terapia padrão utilizada como tratamento profilático é a reposição periódica do Fator VIII.³⁰

Em suma, os PTA são capazes de atender proporção relevante da população e substituir abordagens limitadas para o tratamento de enfermidades complexas, não apenas no campo da oncologia, mas, sobretudo, entre as chamadas doenças raras. Entretanto, ainda que os desenvolvimentos científicos estejam disponíveis para o tratamento dessas enfermidades, a disseminação dessas tecnologias para o conjunto da população enfrenta

obstáculos relevantes relacionados ao financiamento dessas terapias, bem como aos riscos financeiros envolvidos durante a pesquisa e, igualmente, quanto às incertezas relacionadas a eficácia do tratamento, como será abordado em detalhe à frente.

4.3. Riscos e incertezas em tratamentos de doenças raras

A despeito dos resultados positivos obtidos nas pesquisas clínicas com os PTA, existem desafios que devem ser superados para a implementação dessas abordagens nos sistemas de saúde. Em conferência organizada pelo Institute for Clinical and Economic Review (ICER), em 2016, Hampson destacou a importância da coleta de evidências nos tratamentos em curso baseados em PTA, de forma a minimizar as incertezas relacionadas à eficácia e a segurança dessas terapias, no longo prazo. Em outras palavras, a ampliação das informações sobre os PTA é um elemento essencial não apenas para alcançar os objetivos de atendimento da população, mas, também, para minimizar os riscos financeiros e econômicos envolvidos no desenvolvimento desses produtos.⁶

Um dos desafios para a implementação das terapias avançadas é a condução dos Estudos Clínicos Randomizados (ECR). O caráter raro destas enfermidades limita o recrutamento de pacientes, o que implica em desenhos de protocolo de braço único. A ausência do braço placebo aumenta as chances de viés em relação a geração de dados científicos de eficácia. Da mesma forma, tendo vista que se trata de uma nova classe terapêutica, não há comparadores que possam ser utilizados na avaliação de eficácia e segurança dos PTA, o que agrava a real efetividade da terapia⁶

Ademais, Cossu menciona as dificuldades na execução dos ensaios clínicos e as incertezas quanto à definição de medidas de eficácia e, conseqüentemente, a confiabilidade dos dados. Estudos com terapias avançadas, usualmente, apresentam coortes com limitado número de participantes e, dentre estes, observa-se elevada heterogeneidade fenotípica. Não obstante, uma vez que a segurança das terapias avançadas se encontra sob análise, o risco para a execução destes estudos torna-se difícil de ser mitigado, conseqüentemente, poucos pacientes participam dos ensaios clínicos e os custos para o seu desenvolvimento são elevados. Como resultado da escassez dos dados, comparado aos resultados obtidos de produtos convencionais disponíveis no mercado, a introdução destas terapias torna-se desafiadora.³¹

Entretanto, é preciso considerar que os medicamentos para doenças raras contam com processos acelerados de aprovação regulatória quando comparados com os demais medicamentos. Em muitos casos, as agências regulatórias aprovam essas terapias com base em desfechos alternativos, quando os dados de eficácia obtidos da comparação entre morte e sobrevida livre de doença são favoráveis. Tal situação foi observada na aprovação do medicamento Glybera, para o tratamento de pacientes que não possuem a proteína fosfolipase. A aprovação desse medicamento ocorreu sem a apresentação de estudo de meta-análise ou validade estatística, embora Cossu assegure que esse tipo de procedimento não seja usual na aprovação de medicamentos.³¹ Coppens relata que as agências regulatórias não seguem padrões unificados nos processos de aprovação das terapias avançadas. Levantamento realizado nas agências regulatórias dos EUA, União Europeia e Japão, mostrou a inexistência de padronização ou harmonização dos processos de aprovação de terapias avançadas, o que influencia na velocidade do acesso pelos pacientes a estas terapias.³²

Uma vez que muitas agências regulatórias exigem dos fabricantes a coleta de dados de mundo real, por períodos estendidos, bem como estudos de farmacovigilância, cresce o questionamento de investidores quanto ao

financiamento destas terapias, visto que a implementação destes estudos de longo prazo é custosa e os resultados obtidos são incertos ou não suficientes.^{6,31}

Muitas indústrias estão adotando a estratégia de tratamento de terapias avançadas por meio de dose única. No entanto, há controvérsias quanto aos desfechos e consequências desta estratégia no longo prazo, bem como sobre a definição dos valores que seriam cobrados por esses tratamentos, de forma a evitar impactos orçamentários negativos nos sistemas de saúde. Uma das questões a serem debatidas é como estabelecer o valor de uma terapia considerada transformativa e alcançar um equilíbrio entre acessos aos pacientes, valor e o retorno financeiro do fabricante.¹⁷

Há muitos desafios em jogo, dentre eles, Hampson menciona os riscos e, principalmente, a imprevisibilidade destas estratégias. O autor toma como exemplo os casos de pacientes que podem necessitar de uma nova dose ou apresentarem eventos adversos sérios no longo prazo e, sobretudo, destaca o debate sobre quem arcaria com estes custos. Por exemplo, muito se discute sobre os mecanismos de ação de terapias avançadas que utilizam um vetor viral que poderia expressar uma ação carcinogênica e se proliferar em tecidos que não tinha como alvo.⁶

Dentre os eventos adversos mais relevantes associados ao uso terapêutico das células CAR-T, nota-se maior prevalência da Síndrome de Liberação de Citocinas (CSR) caracterizados por febre, erupção cutânea, alterações da pressão sanguínea e neurotoxicidade, no qual o paciente apresenta sintomas como confusão mental, enxaquecas e convulsões. Ambos eventos, podem ser classificados em leves, moderados ou severos e, se não tratados e acompanhados em tempo, podem colocar em risco a vida do paciente, portanto a detecção dos sintomas e manejo rápido desses eventos adversos pela equipe clínica é fundamental.^{3,33} Como forma de controlar e minimizar estes eventos adversos, para CRS, utiliza-se o tocilizumabe e os corticosteroides, principalmente em casos de instabilidade hemodinâmica.³⁴

Tendo em vista a possibilidade de os pacientes apresentarem eventos adversos com o uso das terapias avançadas, as formas de distribuir os custos e os riscos associados aos PTA são ainda uma incógnita. No caso das terapias com células CAR-T, posto que são terapias relativamente novas, há muita insegurança quanto a resposta que os pacientes podem apresentar durante ou após a infusão. Por isso, de acordo com Campbell os médicos optam pela internação dos pacientes, o que eleva os custos desses tratamentos⁵⁴. Consequentemente, muito se discute entre os *stakeholders* se os valores pagos pelas terapias incluiriam os custos para o tratamento destes eventos adversos esperados, como apontado por Hampson.⁶

Diante dessas incertezas, Hampson propõe algumas alternativas para minimizar os riscos associados à implementação dos PTA, dentre as quais destaque-se o diálogo com os fabricantes, de modo que o FDA passa se assegurar que os protocolos clínicos sejam desenhados a fim de obter resultados seguros com a utilização de amostras reduzidas de população⁶. De outro lado, Singh sugere a criação de um sistema centralizado para o acompanhamento e rastreamento dos desfechos clínicos apresentados pelos pacientes, enquanto Jönsson argumenta sobre a importância do monitoramento dos pacientes pós-tratamento para verificar a durabilidade de resposta ao tratamento e identificar questões de segurança. Para o autor, tal levantamento poderia ser obtido por meio de registros médicos e de dados de serviços públicos.^{1,34}

Uma das possibilidades de monitoramento dos pacientes tratados com terapias avançadas poderia ser a aplicação de Questionários de Qualidade de Vida (PRO), a fim de obter informações sobre toxicidade, eficácia comparada ao *baseline* e segurança no longo prazo, sem a necessidade de interpretação médica. A implementação dos PRO em ensaios clínicos vem sendo adotada em muitos estudos clínicos como um de seus *endpoints*. Tal procedimento tem sido visto com bons olhos pelos órgãos reguladores, como o FDA.³⁵

Tomando como exemplo da terapia com células CAR-T aplicada na oncologia, Chakraborty defende a aplicação dos PRO em fases específicas do tratamento: a) pré-infusão (considerado o *baseline* da condição de saúde do participante) e b) fase aguda ou fase de Impacto de longo prazo. Por meio deste método seria possível coletar evidências sobre a condição física do paciente, sintomas da doença, eventos adversos sintomáticos, tolerabilidade e verificação de melhora (ou piora) clínica da perspectiva do paciente. Finalmente, o autor sugere a criação multi-institucional de uma base de dados central para coleta e caracterização dos resultados obtidos da aplicação dos PRO.³⁵ Outro exemplo foi observado entre a parceria do CIBMTR - Center for International Blood and Marrow Transplant Research e a empresa farmacêutica Gilead durante o estudo pivotal JULIET, com 70 pacientes com Linfoma difuso de grandes células B. O objetivo da pesquisa foi criar um banco de dados para avaliar a eficácia e a segurança no longo prazo do medicamento Yescarta³⁶. Exemplos de sistemas de monitoramento podem ser encontrados no Reino Unido, Espanha e Itália.

Jorgensen realizou levantamento sobre o método de monitoramento e de coleta de dados de diversos estudos clínicos com os PTA no Reino Unido. Identificou-se que a maioria dos estudos continham o foco terapêutico em oncologia, possuíam uma infraestrutura nacional de coleta de dados e a prática clínica vigente que se aproximavam da ideal, para futuramente serem utilizados com fonte de dados para fins de financiamento. Alguns sistemas são exemplificados como a base de dados SACT (Systemic Anti-Cancer Treatment) em tratamentos de oncologia e National Haemophilia Data Base no monitoramento de pacientes com hemofilia A.¹¹

Na Espanha foi criado o VALTERMED (Sistema de Informacion para determinar el Valor Terapeutico em la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Economico em el SNS – Sistema Nacional de Salud). Este sistema foi desenvolvido para coletar dados de pacientes com o objetivo de reduzir as incertezas associadas ao benefício clínico das terapias avançadas^{28 JORGENSEN2020}. O VALTERMED compartilha informações com o sistema Nacional de Saúde Espanhol, o que permite medir os resultados em saúde dos medicamentos de última geração, além de servir como referência para os resultados dos estudos clínicos apresentados pelos laboratórios.³⁷

No contexto italiano, a AIFA (Agencia de Medicamentos Italiana), desenvolveu sistema de registro universal que vincula prescrições, pagamentos e descontos a resultados clínicos apresentados pelos pacientes. O registro destas informações inclui diferentes áreas terapêuticas, além de ser flexível e adaptável para o recebimento de diversos dados. Investidores podem utilizar os registros do AIFA para averiguar os riscos envolvidos no financiamento de novas terapias, bem como esses dados podem ser utilizados para fins regulatórios.¹¹

Já no Reino Unido, Jørgensen pondera que há muito o que ser desenvolvido para geração de dados confiáveis. Um dos obstáculos para o monitoramento e acompanhamento dos pacientes tratados com terapias avançadas e a disponibilidade de equipes qualificadas para assegurar que os dados coletados contam com qualidade e são gerenciáveis.¹¹

Em suma, o propósito deste tópico foi mostrar o desenvolvimento e a operacionalização dos tratamentos com terapias avançadas envolve um amplo conjunto de riscos e incertezas, não apenas na fase de pesquisa, como é comum entre os medicamentos em geral, mas, igualmente, existem incertezas durante a fase de tratamento e no pós-tratamento. Dúvidas sobre as estratégias de tratamento (dose única ou múltipla), os mecanismos de acompanhamento dos pacientes na fase pós-tratamento, além da distribuição de responsabilidades sobre eventuais eventos adversos são alguns dos desafios que precisam ser enfrentados para viabilizar o financiamento das pesquisas das terapias avançadas.

4.4. Como financiar os PTA? Parcerias Público-Privada e compartilhamento de riscos

De acordo com Pharma, são necessários cerca de dez anos para a comercialização de um novo medicamento, partindo-se da descoberta de uma nova molécula, seu desenvolvimento e posteriores fases de testes e de regulamentação dos tratamentos³⁸. Cada etapa deste processo é complexa e rigorosa, no intuito de garantir a eficácia e a segurança dos pacientes. Para o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras, o processo de descobrimento e pesquisa é igual ao dos medicamentos que tratam doenças comuns, porém, no caso das doenças comuns, os investimentos em ensaios clínicos são significativamente menores quando comparados aos requeridos pelos PTA.³⁸

Nos últimos dez anos, os investimentos, as parcerias e o apoio governamental para o desenvolvimento de terapias gênicas e celulares aumentaram significativamente. Também cresceu de forma expressiva o interesse da Indústria farmacêutica em doenças raras. De acordo com Cossu, mais de 300 empresas vêm atuando na pesquisa e dessas terapias, incluindo grandes farmacêuticas, como as empresas GlaxoSmithKline (Reino Unido), Pfizer (EUA) e Novartis (Suíça), que firmaram parcerias com universidades e *startups*, além de criar programas de terapias genéticas e celulares em suas corporações, o que inclui aquisições de pequenas empresas.³¹ Em suma, os grandes grupos farmacêuticos acreditam que as terapias gênicas terão a mesma relevância que moléculas mais tradicionais, com isso, planejam levar estas terapias aos pacientes globalmente.¹⁷

A pesquisa e o desenvolvimento de terapias avançadas dependem, fundamentalmente, de recursos públicos. Em razão de incentivos fiscais e atualizações regulatórias, diferentes empresas vêm buscando ampliar a oferta dessas terapias. De acordo com o World Preview 2018, que é produzido pela Evaluate Pharma³⁹ o lançamento de novas terapias no mercado farmacêutico, incluindo as terapias celulares e gênicas, poderá alcançar US\$ 62 bilhões em vendas, até 2024. De acordo com esse levantamento, os PTA serão responsáveis por cerca de 20% das vendas totais. A Tabela 7, com os resultados World Preview 2018, mostra as companhias farmacêuticas que mais agregaram valor através dos PTA. Destaque-se para a existência farmacêuticas que não estão listadas entre os 20 maiores grupos econômicos da respectiva Indústria.

Tabela 7 – Empresas, produtos e total das receitas com PTA – 2018 - (\$ bilhões)

Ranking	Companhia	Top 20 Companhias Farmacêuticas	Vendas Acumuladas 2018-2024	Produtos Líderes
1.	AveXis	Não	6,4	AVXS-101
2.	Gilead Sciences	Sim	5,5	Yescarta
3.	Celgene	Sim	5,4	JCAR017,bb21212
4.	Athersys	Não	5,4	MultiStem
5.	Bluebird bio	Não	5,3	LentiGlobin, bb21212
6.	Spark Therapeutics	Não	5,1	Luxturna, SPK-7001
7.	Novartis	Sim	5,1	Kymriah
8.	BioMarin Pharmaceutical	Não	2,9	Valoctogene Roxaparvovec
9.	Abeona Therapeutics	Não	2,4	ABO-102
10.	Atara Biotherapeutics	Não	1,8	Tabelecleucel

Fonte: EvaluatePharma World Preview 2018.

Um dos pilares para viabilizar o desenvolvimento das terapias avançadas consiste no estabelecimento de parcerias entre a Indústria e o Estado. Ademais, existem parcerias público-privadas que visam diretamente a realização das pesquisas e desenvolvimento dessas terapias já na fase pré-clínica, bem como acordos de transferência de tecnologia. O National Institutes of Health (NIH), nos Estados Unidos, possui o programa Bridging Interventional Development Gaps (BrIDGs), que consiste na realização de parcerias com pesquisadores da academia, organizações sem fins lucrativos, bem como companhias farmacêuticas e de biotecnologia para realizar testes pré-clínicos de moléculas que ambos acreditam serem promissoras para o tratamento de doenças raras bem como as demais.⁸

Na Europa, legislações específicas têm sido criadas com o intuito de estimular a pesquisa e desenvolvimento dos produtos de terapias avançadas. A União Europeia estabeleceu critérios para classificar medicamentos na categoria “órfão”, isto é, um medicamento é classificado como órfão quando o seu desenvolvimento e pretendido para fins de diagnóstico, prevenção ou tratamento de enfermidades raras^{39MOOORS}. Dentre estes critérios, os produtos devem possuir características como: a) estar destinado para fins de diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças debilitantes ou graves que afetam entre 1 em 2.000 habitantes; b) ter como objetivo o tratamento de enfermidade que não conta com tratamento disponível e que seja capaz de produzir benefício clinicamente significativo. Atendendo-se a estes critérios, as formas de incentivo variam entre o suporte técnico gratuito aos protocolos pelo EMA (Agência Europeia de Medicamentos) e a autorização para comercialização em todos os países da União Europeia incluindo redução de taxas e exclusividade de mercado por 10 anos⁴⁰. Apesar dos incentivos mencionados, Tarnowski recomenda a definição das Boas Práticas de Manufatura no desenvolvimento e produção das terapias avançadas, de forma a assegurar a qualidade e os benefícios destas inovações, tal como esperado dos medicamentos tradicionais.¹⁷

No Brasil, a Portaria nº 837/2012, o Ministério da Saúde (MS) estabeleceu as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs) com o objetivo de promover a inovação e estimular o crescimento produtivo

dos laboratórios farmacêuticos nacionais através da ampliação das parcerias entre os laboratórios públicos e privados. Esta parceria resultou em uma economia de aproximadamente R\$ 2.8 bilhões ao ano para o Ministério da Saúde (MS) e diminuiu a dependência de importação de medicamentos. Através desta parceria, o laboratório Farmanguinhos ampliou o seu campo de atuação e aumentou o seu faturamento de R\$200 para R\$ 300 milhões entre 2012 e 2013 ⁴¹. Não obstante, a parceria entre o Instituto Butantan e o laboratório farmacêutico Sanofi Pasteur foi fundamental para o desenvolvimento e a distribuição da vacina de Gripe Influenza, bem como a parceria com a farmacêutica Merck Sharpe & Dohme para a produção e distribuição da vacina contra o HPV. ^{42,43}

Ainda que diferentes países venham tomando iniciativas para estimular as parcerias público privadas na área da saúde, um dos maiores desafios para aprimorar o relacionamento entre a Indústria Farmacêutica e o setor público, uma vez que a natureza complexa da produção, do desenvolvimento e da operacionalização dos PTA, acordos de transferência de tecnologia seriam desafiadores, pois, os fabricantes necessitam de tempo para providenciar a infraestrutura de manipulação, produção e distribuição destas terapias. Em razão do acelerado avanço da medicina, da competição entre as empresas e do rápido lançamento de novos produtos no mercado, os investimentos nos produtos de terapias avançadas estão sujeitos a diversos riscos, dentre os quais o risco de obsolescência precoce ou tornarem-se menos custo-efetivas em comparação as alternativas disponíveis no mercado. Além dos riscos relacionados aos resultados de longo prazo destacados por Hampson.⁶

Destaque-se que os PTA requerem a mobilização de expressiva de recursos financeiros. Terapias individuais podem alcançar a ordem de dezenas de milhares de dólares, como foi o caso da terapia gênica Glybera, utilizada no tratamento de pacientes com deficiência de lipoproteína-lipase. Este tratamento, lançado em 2012, pode alcançar o valor de USD 1.4 milhões, para uma única dose.⁴⁴ Aprovado pelo FDA em 2018, a terapia gênica Zolgensma para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal, foi apresentada como a terapia mais cara do mundo, no valor de USD 2.125 milhões, também oferecida em dose única ⁴⁵. Em suma, apesar da expectativa de receita para os próximos anos, considerando os valores individuais destas terapias e suas incertezas, a questão chave é como desenhar a engenharia financeira, incluindo o compartilhamento de riscos, a fim de viabilizar o desenvolvimento desses produtos?

Na conferência organizada pelo Institute for Clinical and Economic Review (ICER), já mencionada anteriormente, representantes da Indústria Farmacêutica, das companhias de seguro e planos de saúde e por associações de pacientes com doenças raras apontaram elementos que devem ser considerados para o desenho econômico e financeiro das terapias em foco, com destaque para: a geração de evidências científicas, a avaliação de valor e os mecanismos de acesso para a população. A definição dos preços desses tratamentos está diretamente relacionada com o aumento das evidências científicas e das experiências concretas dessas terapias, posto que o aumento da informação disponível tende a reduzir incertezas. Por dedução lógica, a diminuição de incertezas pode abrir caminho para uma diminuição de preços. Evidentemente, a inexistência de regulação governamental tende a facilitar a formação de monopólios que, por sua vez, interrompe o declínio dos preços.

Tendo em vista o elevado preço dos PTA para os pacientes e, considerando as limitações orçamentárias do setor público, o desenvolvimento de engenharias financeiras de compartilhamento de risco são apontados como o caminho possível para viabilizar os PTA.

Estudo produzido pela empresa McKesson sugere o sistema de reembolso baseado em desfechos como uma alternativa para os PTA, no contexto do sistema de saúde dos EUA. Esse estudo propõe que: a) os desfechos apresentados pelos pacientes devem ser rastreáveis; b) os rastreamentos devem ser realizados durante longos prazos e em tempo real e; c) devido à alta frequência de troca de planos de saúde pelos pacientes, os mesmos rastreados individualmente.⁴⁶

De forma alternativa, Edlin propõe estratégias de compartilhamento de risco específicas entre fabricantes e pagadores de modo que o pagamento seja realizado ao longo do tratamento e tendo como referência a análise dos dados de desfecho. Dessa forma, o pagamento pelo tratamento seria alongado no tempo e comparado com os desfechos, ao contrário do modelo tradicional no qual os pagamentos ocorrem no início do tratamento e sem levar em consideração os resultados obtidos.⁴⁷

Para ilustrar sua proposta, Edlin toma como exemplo o medicamento Trastuzumabe, que é utilizado no tratamento de câncer de mama. Nesse caso são utilizados os modelos *Value-based Pricing* (VBP) e *Technology leasing reimbursement strategy* (TLRS). Estes modelos consistem em estabelecer um fluxo de pagamentos com base no custo-efetivo do produto. Entretanto, os custos e os benefícios do medicamento são avaliados de forma contínua. Em caso de sucesso, o valor definido no contrato inicial é quitado ao longo do tratamento, ajustado pela inflação. Portanto, pelo modelo de TLRS, os fabricantes seriam pagos de acordo com os desfechos apresentados pelos pacientes. Em outras palavras, são estabelecidos níveis de efetividade para o tratamento, de forma que os desfechos com efetividade abaixo do estimado isentam o paciente do pagamento do tratamento⁴⁷

No mesmo sentido, Salzman apresenta modelos de financiamento baseados em compartilhamento de risco, como o caso do medicamento Luxturna, que pertenceu a empresa Spark Therapeutics, até 2017. No caso do Luxturna, o pagamento é realizado de 30 dias a 30 meses, de acordo com o alcance dos *endpoints* de eficácia comparados aos valores do *baseline* definidos antes do início do tratamento. O mesmo sistema é utilizado na terapia gênica Kymriah, da Novartis, onde o primeiro pagamento ocorre 30 dias após o procedimento, de acordo com o sucesso dos desfechos.⁴⁸

A Alliance Regenerative Medicine (ARM) em parceria com a National Association of Managed Care Physicians (NAMCP)⁴⁷, realizou pesquisa com executivos e tomadores de decisão e concluiu que os principais aspectos que agregam valor e influenciam na tomada de decisão para a cobertura da terapia são: a) o nível de eficácia e/ou benefício dos *endpoints*; b) a duração do efeito do tratamento; c) a segurança e; d) os custos. Outros clientes avaliam os resultados em termos de produtividade e redução da carga das famílias e cuidados médicos⁴⁶. Entretanto, observou-se que os principais critérios que influenciaram na tomada de decisão são a eficácia e a durabilidade do efeito.

Em suma, diante dos elevados custos dos tratamentos baseados em terapias avançadas, bem como seus riscos e incertezas, não restam dúvidas que os modelos tradicionais de financiamento da saúde precisam ser reavaliados. Novas alternativas devem ser consideradas, uma vez que o modelo corrente de financiamento parece ser insuficiente para abordar a questão dos TPA. Nesse sentido, Mark Trusheim, diretor do New Drug Development Paradigms Program do Massachusetts Institute of Technology (MIT), sintetiza a discussão ao afirmar que a medicina está em movimento de um modelo de tratamento por “aluguel” para um modelo de tratamento por “compra” a longo prazo.⁴⁹

4.5. Sistemas de Saúde Universais e os PTA: notas sobre o caso brasileiro

O primeiro acordo de compartilhamento de risco para a produção e comercialização do medicamento Spinraza, foi firmado entre o governo brasileiro e a empresa farmacêutica Biogen. O Nusinersena foi desenvolvido para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME). Esse medicamento foi incorporado ao SUS após a deliberação, em março de 2019, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). O tratamento é realizado através de injeções intratecais, divididas seguintes fases de indução: a 1ª fase consiste em três doses iniciais com intervalo de 14 dias; a 2ª fase consiste numa dose 30 dias após a fase anterior; na 3ª fase o paciente recebe doses de manutenção a cada 120 dias. O governo brasileiro pagou cerca de BRL 145 mil, por injeção, que implica em gasto anual, por paciente, da ordem de BRL 1,3 milhões.¹⁰

A recomendação da CONITEC havia sido favorável em abril de 2019 a incorporação do medicamento Nusinersena para o tratamento do AME tipo I em pacientes com diagnóstico genético confirmatório, além de outros critérios de inclusão. Posteriormente, a portaria nº 1297, de 11 de junho 2019, autorizou a instalação de projeto piloto para o compartilhamento de risco para a extensão do uso do Nusinersena para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal tipos II e III. Este acordo de compartilhamento firmado entre a empresa Biogen e o Ministério da Saúde busca coletar evidências, no mundo real, sobre o uso do medicamento, buscar a redução dos custos desse tratamento, definir desfechos de saúde esperados e parâmetros de efetividade clínica.⁵⁰

Ainda segundo a Portaria n. 1297⁵⁰, a disponibilização do medicamento Nusinersena pelo SUS dependeria da definição de um número máximo de pacientes e da existência de resultados positivos em análise de mundo real. Após três anos de aplicação dessa terapia, a referida portaria prevê a reavaliação do seu custo-efetividade. Tendo em vista os elevados recursos financeiros e os riscos envolvidos, é preciso estabelecer mecanismos que promovam o equilíbrio entre benefícios e responsabilidades entre os setores público e privado. Tais mecanismos incluem, necessariamente, a transparência nos processos de avaliação dos medicamentos pela ANVISA e de incorporação pela CONITEC. No caso do medicamento Nusinersena, Caetano⁹ afirma que a incorporação do Nusinersena ao SUS, para o tratamento de AME tipo I, depende da realização de mais estudos de forma coletar mais evidências científicas quanto ao seu custo-efetividade.

Apesar da Constituição estabelecer a saúde é direito de todos e dever do estado, os gastos com saúde no Brasil encontram-se em patamar inferior em comparação a países desenvolvidos e subdesenvolvidos, que possuem sistemas abrangentes de saúde. A Tabela 5, com informações do Banco Mundial entre os anos de 2010 e 2015, mostra que os gastos com brasileiros em saúde, relacionados ao PIB, representam cerca de 45% em comparação com os países desenvolvidos (França, Alemanha e Suécia), 66% em comparação com a Espanha e, apenas 37% em comparação com Cuba.

Tabela 8: Gasto Público em Saúde (% do PIB) nos Países com sistemas universais, 2009 – 2015

Países	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Brasil	3,9	3,7	3,8	3,9	3,9	3,9	3,9
Cuba	11,2	9,7	9,5	8,1	8,2	10,6	10,6
França	9,0	9,0	8,9	9,0	9,0	9,0	8,7
Alemanha	9,0	8,8	8,4	8,6	8,7	8,7	9,4
Espanha	7,2	7,1	7,0	6,7	6,3	6,4	6,5
Suécia	8,1	7,7	7,6	7,8	7,9	7,6	9,2
Reino Unido	8,1	8,0	7,7	7,8	7,6	10,0	7,9

Fonte: Banco Mundial, (2019) Banco de dados do Banco Mundial. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicador/SH.XPD.GHED.GD.ZS>

Existem diferentes fatores que explicam a redução do orçamento brasileiro destinado ao setor de saúde, nos últimos anos. Destaque-se a Emenda Constitucional n.86 de 2015 que definiu a alocação dos recursos da União com base no cálculo da receita corrente líquida (RCL), a Emenda Constitucional n. 93, promulgada em 2016, que trata da desvinculação das receitas da união (DRU), a Emenda Constitucional n. 95, do mesmo ano, que congelou os gastos da União com despesas primárias por um período de vinte anos, preservando apenas a correção pela inflação oficial. Como fator agravante, a Economia Brasileira vem apresentando limitações em sua capacidade de crescimento ¹⁴. Em 2019, o gasto total do SUS alcançou 3,9% do PIB, sendo que os gastos da União totalizaram 1,7% do PIB, os dos Estados alcançaram 1,0% do PIB e os dos municípios atingiram 1,2% do PIB.¹³ Entretanto, Mendes ⁵⁰ defende que os gastos do SUS deveriam ser dobrados para que o país alcançasse patamar semelhante a outros países que contam com sistemas de saúde universal. ⁵¹

Tendo em vista a expressiva participação das famílias de baixa renda no conjunto da população brasileira, a disseminação de terapias avançadas por mecanismos exclusivamente de mercado é inviável. De fato, apenas uma pequena fração da população de altíssima renda poderia considerar o uso dessas terapias. Portanto, a incorporação de terapias avançadas ao SUS levanta um conjunto de questões éticas e de gestão de saúde, uma vez que pode haver competição de recursos entre as terapias avançadas e as convencionais por meio de mecanismos de judicialização. OLIVEIRA V e colaboradores mostraram que os processos judiciais que demandam recursos público para tratamentos de saúde de indivíduos cresceu 198%, entre 2009 e 2017. Tal crescimento foi substancialmente superior em comparação com a variação registrada para o conjunto de processos, que decresceram 6%, no mesmo período. Em termos monetários, os gastos públicos com processos dessa natureza passaram de BRL 122,6 milhões para BRL 1,3 bilhões, entre 2010 e 2016. Os dez medicamentos mais caros presentes na lista do SUS foram responsáveis por cerca de 90% dos gastos públicos no período. ⁵²

Em casos de judicialização, os municípios são os responsáveis pelas compras de medicamentos determinados pelo Judiciário. Entretanto, limitações orçamentárias impedem os municípios de arcar com essas despesas, sendo, portanto, necessária a transferência de recursos do governo federal. Para Marques, ainda que a judicialização ao acesso à saúde seja uma reivindicação legítima, tal medida resulta em realocação relevante dos recursos públicos, sobretudo no âmbito municipal, o que implica em repensar prioridades e os respectivos impactos para o conjunto da população.⁵³ Ainda que esse debate esteja além dos limites dessa pesquisa, cumpre questionar: é possível conciliar a introdução de novas tecnologias a lista de serviços cobertos pelo SUS?

5. Considerações finais

Os Produtos de Terapia Avançada prometem revolucionar a medicina nos próximos anos por meio de tratamentos personalizados, o que explica o esforço da Indústria Farmacêutica para viabilizar o lançamento de terapias baseadas nessa tecnologia, no menor prazo possível. O aprendizado obtido com os produtos que vêm comercializados para o tratamento de doenças raras e os resultados parciais observados em ensaios clínicos destinados a outras áreas terapêuticas, encorajam o desenvolvimento dos PTA para o tratamento de enfermidades consideradas comuns, como o câncer e hemofilia. Entretanto, desafios deverão ser superados para a implementação bem-sucedida de PTA no Brasil, tendo em vista as incertezas quanto a sua eficácia e segurança no longo prazo, bem como os custos de sua comercialização destas terapias.

Acredita-se que está em curso um movimento de transição da medicina, no sentido de abandonar o modelo de “tratamento pautado aluguel” em troca de modelos de “tratamento baseados na compra”. Em tese, não existiriam impedimentos financeiros que inviabilizassem a adoção de modelos de medicina baseados na compra. Ativos com elevado valor monetário, como é o caso dos imóveis ou dos financiamentos estudantis, contam com tecnologias de engenharia financeira que os tornam acessíveis para o conjunto da população. Não é incomum que famílias ou indivíduos consumam parte relevante de seus rendimentos, ao longo da vida, para a aquisição desses bens essenciais para a elevação das condições de vida. Embora tal discussão esteja além dos limites desse trabalho, não seria inoportuna sugestão de pesquisas no campo das finanças para o desenvolvimento de instrumentos financeiros, sistemas de subsídio cruzado ou modelos derivados, na expectativa de criar as condições necessárias para a universalização das terapias em foco.

O objetivo desse trabalho foi identificar os riscos e incertezas associadas aos PTA, a fim de viabilizar a introdução dessas terapias em sistemas de saúde e facilitar a tomada de decisão pelos pagadores. Os resultados mostram que, embora os desafios sejam importantes, medidas de mitigação de riscos e redução de custos podem contribuir para a universalização desses tratamentos, dentre as quais: a) maior diálogo entre os fabricantes e órgãos regulatórios quanto aos desenhos de estudos clínicos, b) a harmonização entre as agências regulatórias quanto aos critérios de aprovação destas terapias, c) o estabelecimento das boas práticas de fabricação para a produção dos PTA, d) a existência de investimentos em capacitação e infraestrutura de hospitais e centros de pesquisa para o monitoramento de pacientes e, finalmente, e) a coleta sistematizada de dados sobre os desfechos clínicos.

Dentre as medidas propostas para viabilizar a universalização dos PTA, cumpre destacar o papel fundamental exercido pela ampliação de informações sobre esses tratamentos, seja em razão das necessidades de proteção da saúde pública, seja para encorajar os investidores para ampliar os recursos disponíveis para pesquisa, produção e comercialização de PTA. É fundamental o desenvolvimento de instrumentos e plataformas adequadas a coleta de dados de mundo real que sejam interativos, confiáveis e acessíveis por todos os agentes envolvidos. A chave para a disseminação dessas terapias está na redução dos custos de desenvolvimento e comercialização, bem como no desenvolvimento de engenharia financeira para torná-las acessíveis a população, como mencionado anteriormente.

Portanto, o aumento da disponibilidade de informações provenientes do setor público, além de estimular a concorrência entre as empresas farmacêuticas, com rebatimentos positivos sobre os preços finais, podem encorajar a mobilização de recursos públicos e privados destinados para estas terapias. Além disso, esta pesquisa mostrou

que, na atualidade, modelos de compartilhamento de risco e de reembolso baseados em desfechos estão entre as alternativas mais utilizadas nesses tratamentos. Em outras palavras, existem desafios que só podem ser superados por meio do aumento do acesso a informação, como, por exemplo: a) questões sobre a eficácia, a segurança e a durabilidade dos PTA, b) o detalhamento dos custos e os processos de formação de preços dos produtos finais, c) a elaboração de estudos de custo-efetividade. d) o escopo de enfermidades que seriam alcançadas por esses tratamentos, posto que, em alguns casos, os pacientes podem apresentar eventos adversos que exigem internação ou mesmo a necessidade de uma segunda dose, se aplicável.

Diante do aumento da complexidade e da especificidade dos estudos clínicos, uma agenda deveria também incluir estudos sobre a viabilidade da utilização de *endpoints* alternativos (*surrogate endpoints*) e *machine learning* que possibilitem prever a segurança destas terapias. Tendo em vista a natureza rara de algumas doenças, situações nas quais o recrutamento de pacientes é desafiador, seria importante promover a disseminação do conhecimento dos PTA entre a indústria, agências regulatórias, associações de pacientes e profissionais de saúde para facilitar o entendimento e a análise dos dossiês regulatórios, a fim de aumentar a compreensão sobre as necessidades dos pacientes, bem como sobre o manejo clínico.

Por fim, não menos importante é refletir sobre alternativas capazes de reduzir os custos destas terapias, como a criação de laboratórios locais para a manipulação genética, no caso de terapias *ex-vivo*, resultando em uma eficiência logística, treinamento e investimentos de hospitais ou clínicas para o seu manejo e aplicação e, devido à natureza rara ou em casos específicos que venham a demandar certa urgência no tratamento, criar um canal de comunicação eficiente entre a equipe médica, fabricantes e pagadores (Estado, pacientes ou operadoras de saúde) para se agilizar o início do tratamento.

Não restam dúvidas que o desenvolvimento de terapias avançadas implicará de mobilização relevante de recursos públicos. Embora tal movimento possa esbarrar em restrições orçamentárias, cumpre lembrar que o avanço tecnológico, em qualquer área do conhecimento e em todos os países, sempre foi dependente de recursos governamentais. Igualmente, a experiência internacional mostrou que parte dos dispêndios governamentais retornam aos cofres públicos na forma de aumento da arrecadação derivada do aumento da atividade produtiva. Além disso, é preciso considerar que dispêndios em pesquisa básica são a fonte primordial de um amplo conjunto de produtos e serviços que elevam a qualidade de vida do conjunto da população.

Em suma, a despeito de todas as expectativas depositadas nas terapias avançadas, é preciso encorajar a mobilização de recursos públicos e privados para a ampliação do acesso a saúde para o conjunto da população. Tal desafio implica não apenas superar barreiras financeiras e tecnológicas, mas sobretudo, cumpre repensar os mecanismos de governança e transparência das políticas públicas de saúde, de modo a evitar a disseminação de soluções judiciais nas disputas sobre a saúde, bem como estabelecer mecanismos de definição de prioridades que sejam sensíveis a crônica condição de pobreza presente no Brasil.

Referências Bibliográficas

1. Jönsson, B. et al. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *The European Journal of Health Economics*, v. 20, n. 3, p. 427-438, 2019.
2. Shukla, V., Seoane-Vazquez, E., Fawaz, S., Brown, L., & Rodriguez-Monguio, R. The Landscape of Cellular and Gene Therapy Products: Authorization, Discontinuations, and Cost. *Human Gene Therapy Clinical Development*, vol 30, No.3, p. 102-113, 2019
3. Pagel, JM; West, HJ. Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Jama Oncology*, v. 3, n. 11, p. 1595-1595, 2017.
4. IQVIA Institute for Human Data Science. *The Changing Landscape of Research and Development – Innovation, Drivers of Change and Evolution of Clinical Trial Productivity*, 2019.
5. Wakap, SN et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European Journal of Human Genetics*, v. 28, n. 2, p. 165-173, 2020.
6. Hampson, G. et al. Gene therapy: evidence, value and affordability in the US health care system. *Journal of comparative effectiveness research*, v. 7, n. 1, p. 15-28, 2018.
7. Moors, EHM; Faber, J. Orphan drugs: Unmet societal need for non-profitable privately supplied new products. *Research Policy*, v. 36, n. 3, p. 336-354, 2007.
8. National Institutes of Health: About BrIDGs, 19Mar2020. Disponível em: <https://ncats.nih.gov/bridgs/about> acesso em 25/05/2020
9. Caetano, R.; Hauegen, , RC; Osório de Castro, CGS. A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v.35, e00099619, 2019.
10. CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf acesso em: 26/05/2020
11. Jørgensen, J.; Hanna, E. & Kefalas, P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. *Journal of Market Access & Health Policy*, v. 8, p.1: 1715536, 2020
12. Banco Mundial, (2019) Banco de dados do Banco Mundial. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.GHED.GD.ZS> acesso em 27/05/2020
13. CONTRAPODER. A mercantilização do SUS e o coronavírus, entrevista com Áquilas Mendes, 2020. Disponível em: <https://contrapoder.net/noticias/a-mercantilizacao-do-sus-e-o-coronavirus-entrevista-com-aquila-mendes/> acesso em: 29/05/2020
14. Marques RM. Notas exploratórias sobre as razões do subfinanciamento estrutural do SUS. *Planejamento e Políticas Públicas*. 2017 Jul 20(49).

15. Souza MT, Silva MD, Carvalho RD. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein* (São Paulo). 2010 Mar 1;8(1):102-6.
16. Roddie, C. et al. Manufacturing chimeric antigen receptor T cells: issues and challenges. *Cytherapy*, v. 21, n. 3, p. 327-340, 2019..
17. Tarnowski, J. et al. Delivering advanced therapies: the big pharma approach. *Gene Therapy*, v. 24, n. 9, p. 593-598, 2017.
18. Cavazana-Calvo, M. et al. Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 1. *Current opinion in immunology*, vol. 24, N. 5, p. 580-584, 2012
19. Kaufmann, KB. et al. Gene therapy on the move. *EMBO molecular medicine*, v. 5, n. 11, p. 1642-1661, 2013.
20. Ginn, SL. . et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The journal of gene medicine*, v. 20, n. 5, p. e3015, 2018.
21. Wei J, Guo Y, Wang Y, Wu Z, Bo J, Zhang B, Zhu J, Han W. Clinical development of CAR T cell therapy in China: 2020 update. *Cellular & Molecular Immunology*. 2020 Sep 30:1-3.
22. GENETHERAPY, 2019 Gene therapy's next installment. *Nat Biotechnol. Gene Therapy Clinical Trials Worldwide*, julho de 2019;37(7):697–697. Disponível em: <http://www.abedia.com/wiley/continents.php> acesso em:19/05/2020
23. Darrow, JL. FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. *Drug discovery today*, v. 24, n. 4, p. 949-954, 2019.
24. SCHUSTER, SJ. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 1, p. 45-56, 2019.
25. Yáñez-Muñoz, RJ. 10 Years of Rare Disease Day. *Gene Therapy*, v. 24, n. 2, p. 67-67, 2017.
26. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. *Diário Oficial de União* 2014; 12 fev.
27. INTERFARMA, 2020. Doenças raras afetam 13 milhões de brasileiros:equivalente a população da cidade de São Paulo, [Interfarma.org.br](http://interfarma.org.br), 2020. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/noticias/2106> acesso em 19/05/2020
28. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde Avança nas Ações para o Tratamento de Doenças Raras, 2020. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/ministerio-da-saude-avanca-nas-acoes-para-o-tratamento-de-doencas-raras#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Organiza%C3%A7%C3%A3o,e%2020%25%20de%20causas%20ambientais>. Acesso em 26/10/2020

29. Al-Zaidy, S et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatric pulmonology*, v. 54, n. 2, p. 179-185, 2019.
30. Machin, N; Ragni, MV & Smith, KJ. Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood advances*, v. 2, n. 14, p. 1792-1798, 2018.
31. Cossu, G. et al. Lancet commission: stem cells and regenerative medicine. *The Lancet*, v. 391, n. 10123, p. 883-910, 2018.
32. Coppens, DGM et. al. A decade of marketing approval of gene and cell-based therapies in the United States, European Union and Japan: An evaluation of regulatory decision-making. *Cytotherapy*, v. 20, n. 6, p. 769-778, 2018.
33. Coscia, M. et. al. Adoptive immunotherapy with CAR modified T cells in cancer: Current landscape and future perspectives. 2019.
34. Singh, AK.; Mcguirk, JP. CAR T cells: Continuation in a revolution of immunotherapy. *The Lancet Oncology*, v. 21, n. 3, p. e168-e178, 2020.
35. Chakraborty, R. et al. Patient-reported outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges and opportunities. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 25, n. 5, p. e155-e162, 2019.
36. Jaglowski, S. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. 2019.
37. Acta Sanitaria. Sanidad presenta Valdermed, Sistema para reducir incertidumbre de fármacos y su valor terapéutico. Disponível em: <https://www.actasanitaria.com/sanidad-presenta-valdermed-sistema-para-reducir-incertidumbre-de-farmacos-y-su-valor-terapeutico/> acesso em 26/05/2020
38. EvaluatePharma. Orphan drugs report 2014. Disponível em : <http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltd/images/2014OD.pdf>
39. Malik, A.; Urquhart, L. Evaluate Pharma World Preview 2018, Outlook to 2022. Evaluate Ltd, v. 11, 2018.
40. Straub, V. et al. Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet Neurology*, v. 15, n. 8, p. 882-890, 2016.
41. FARMANGUINHOS, Intranet. Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDPs). Entenda como funcionam. Rio de Janeiro, 2013.
42. ANVISA Agencia Nacional de Vigilância Sanitária: HPV: Butantan recebe registro da vacina por meio de PDP, 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts.action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=222005&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=hpv-butantan-recebe-registro-da-vacina-por-meio-de-pdp&inheritRedirect=true Acesso em: 25/05/2020

43. Nascimento, L.F.; Queiroz Filho, AP. parceria de desenvolvimento produtivo da vacina influenza no instituto butantan: análise da origem da infraestrutura biotecnológica e dos componentes. *Hygeia*, v. 13, n. 25, p. 81-90, 2017.
44. Ylä-Herttuala, S. Glybera's second act: the curtain rises on the high cost of therapy. *Molecular Therapy*, v. 23, no. 2, p. 217-218, 2015
45. Cohen, J. At over \$2 million Zolgensma is the world's most expensive therapy, yet relatively xost-effective. *Forbes.*, 2019.
46. Mckesson. *The Key to Commercializing Revolutionary Gene Therapies and Other Orphan Drugs: High-Touch Services that Enhance Patient Outcomes*, 2018
47. Edlin, R. et al. Sharing risk between payer and provider by leasing health technologies: an affordable and effective reimbursement strategy for innovative technologies?. *Value in health*, v. 17, n. 4, p. 438-444, 2014.
48. Salzman, R. et al. Addressing the value of gene therapy and enhancing patient access to transformative treatments. *Molecular Therapy*, v. 26, n. 12, p. 2717-2726, 2018.
49. MIT Technology Review. An \$850,000 price tag on gene therapy shouldn't freak you out— yet, 2018. Disponível em: <https://www.technologyreview.com/2018/01/04/146436/an-850000-price-tag-on-gene-therapy-shouldnt-freak-you-out-yet/> acesso em: 26/05/2020
50. DOU - DIARIO OFICIAL DA UNIÃO. Portaria Nº 1.297, de 11 de Junho de 2019, 2019. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.297-de-11-de-junho-de-2019-163114948> acesso em: 26/05/2020
51. Mendes, AN *Tempos turbulentos na saúde pública brasileira: os impasses do financiamento no capitalismo financeirizado*. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
52. Oliveira, V. et al. *JUDICIALIZAÇÃO DA SAÚDE NO BRASIL: Perfil das demandas, causas e propostas de soluções*, 2019. Relatório Analítico Propositivo Justiça Pesquisa. Instituto de Ensino e Pesquisa – INSPER, 2018
53. Marques, SB.; Dallari, SG. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. *Revista de saúde pública*, v. 41, p. 101-107, 2007.
54. Campbell, JD; Whittington, MDP. Paying for CAR-T therapy amidst limited health system resources. 2019.