

**II Congresso Nacional do FONAJUS**

# **Desafios no Acesso a Terapias para Doenças Raras**

Maicon Falavigna, MD, MSc, PhD

[maicon@htanalyze.com](mailto:maicon@htanalyze.com)

23 de novembro de 2023

# Declaração de Interesses

Disclosure completo: <https://www.maicon.me/disclosure-of-interests>

## Financeiros:

Sócio HTAnalyze Economia e Gestão em Saúde

Empresa presta serviço em relação a ATS (RS, avaliações econômicas, protocolos, cursos), tanto para setor público quanto privado

Sócio Inova Medical

Empresa presta serviços na elaboração de estudos clínicos e de vida real para o setor privado

Através das empresas das quais é sócio recebeu honorários das seguintes empresas nos últimos 24 meses: Amryt, AstraZeneca, Janssen, JCR, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, PTC, Roche, Sanofi e United Medical

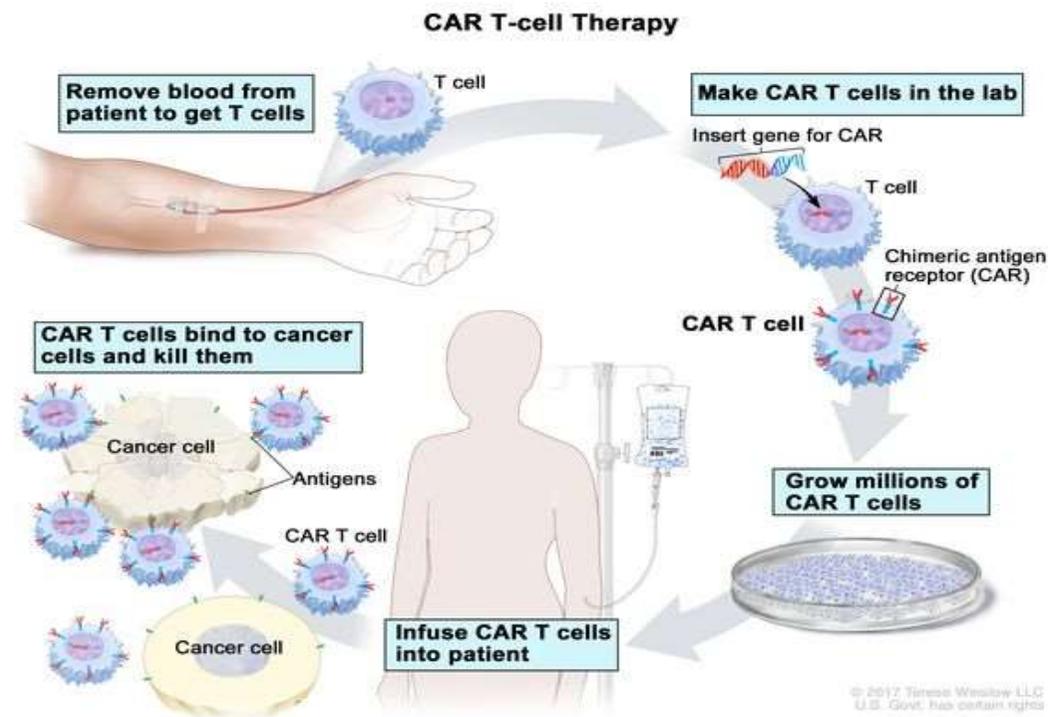
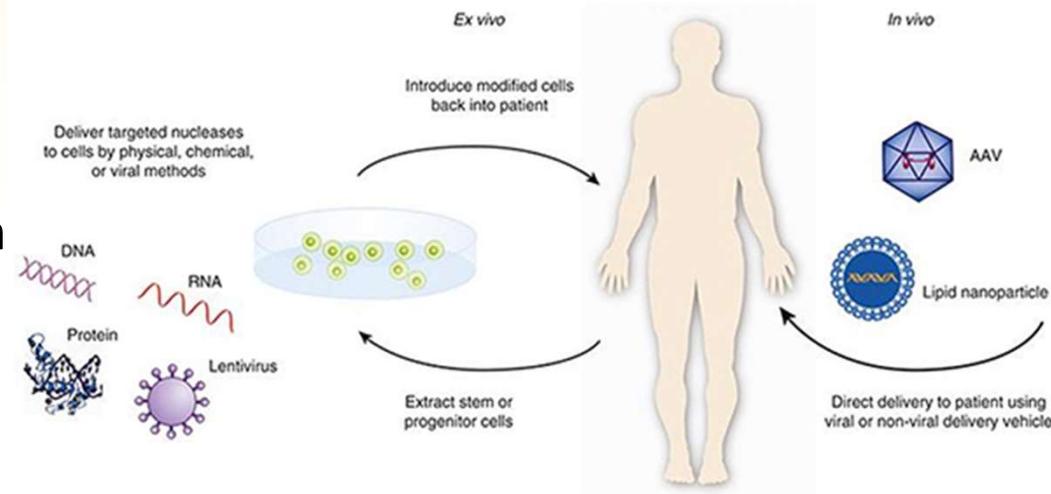
## Acadêmicos:

- Pesquisador IATS/UFRGS – Atividades em ATS inclusive com Ministério da Saúde
- Professor adjunto – McMaster University
- Membro GRADE Working Group
- Publicações na área de Diretrizes Clínico-Assistenciais e ATS

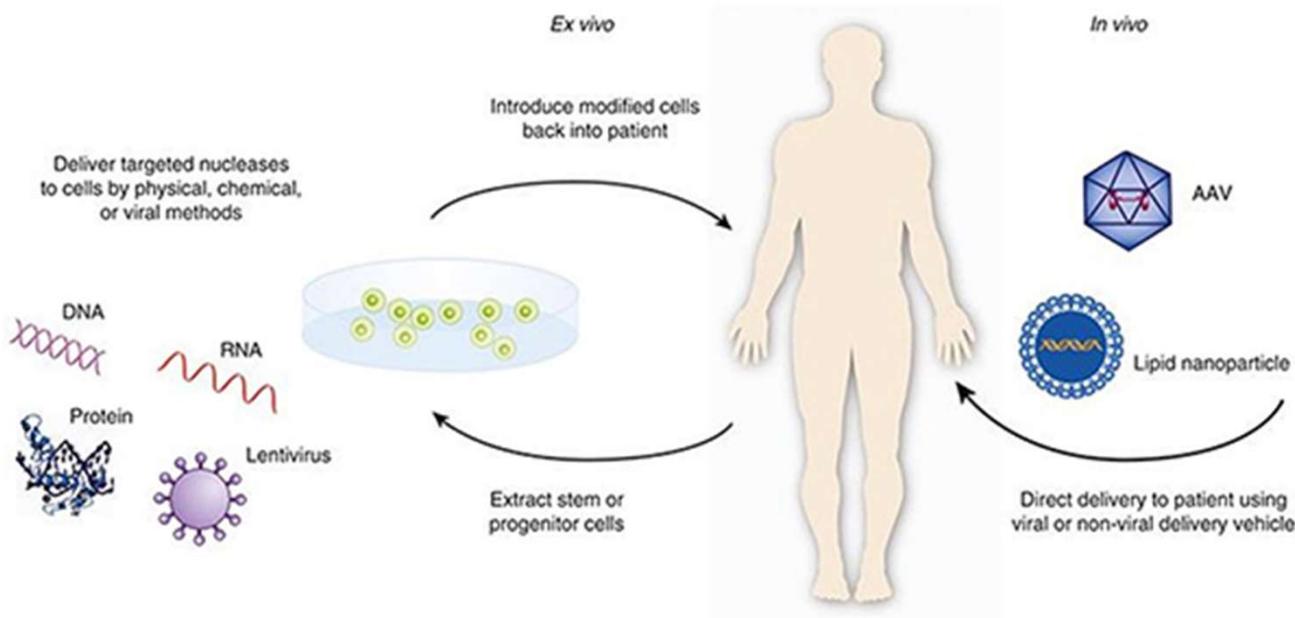
Não houve interferência na minha apresentação, sendo o conteúdo de minha responsabilidade, refletindo na minha visão pessoal.

# Novas tecnologias

- ~7.000 doenças raras – 5% com pelo menos um tratamento aprovado;
- Exponencial desenvolvimento de terapias:
  - Terapia gênica
  - Terapia celular (CAR-T, células NK)
  - Terapia de RNA
  - Terapias com peptídeos
- Regulação e acesso não acompanha o ritmo do desenvolvimento



# Terapia gênica



**Luxturna®** (voretigene neparvoveque)

Distrofia retiniana hereditária

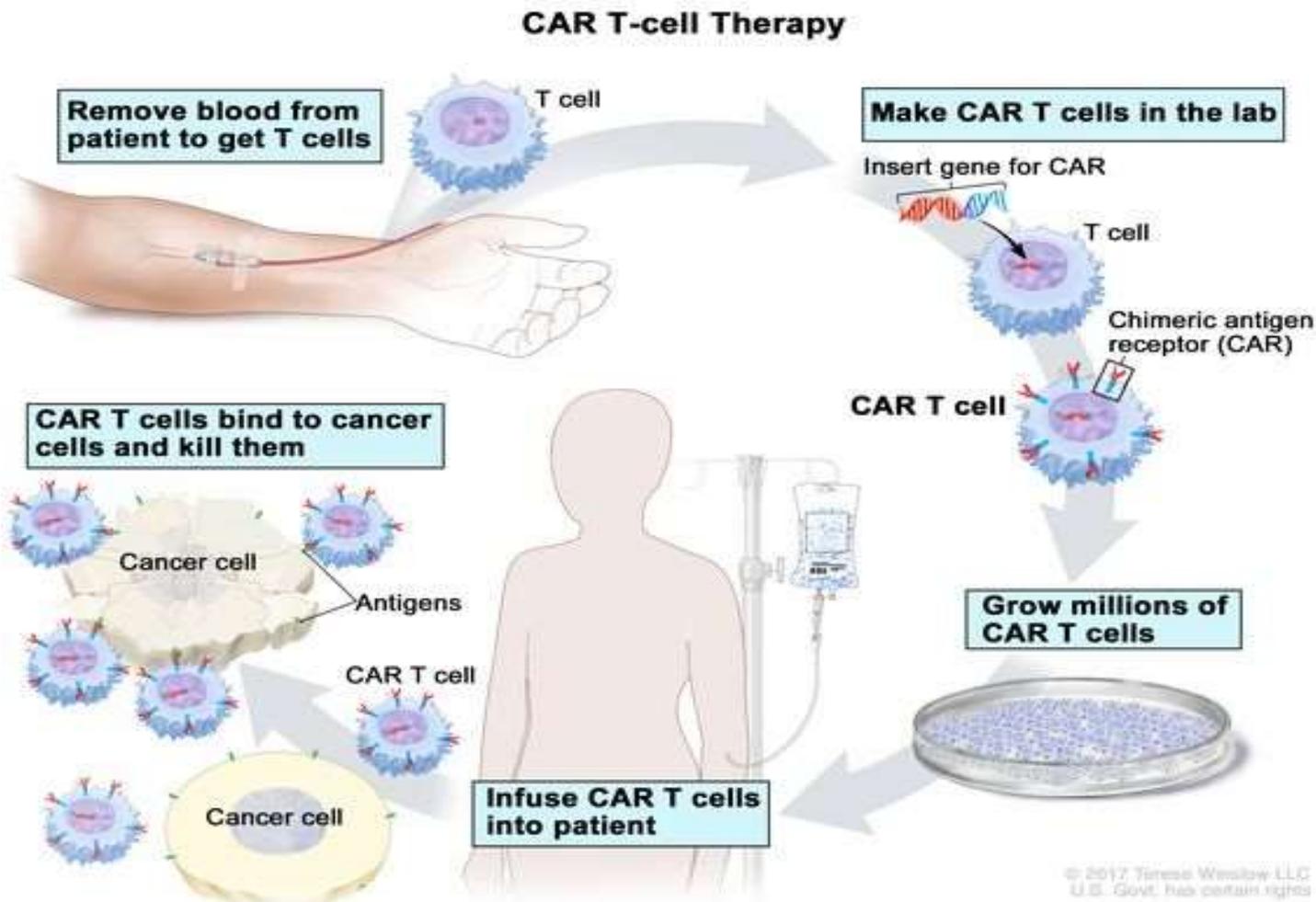
- PMVG 18%: R\$ 2,2 milhões
- PF 18% R\$ 2,9 milhões

**Zolgensma®** (onasemnogeno abeparvoveque)

Atrofia muscular espinhal

- PMVG 18%: R\$ 7,1 milhões
- PF 18% R\$ 9 milhões
- Incorporado por R\$ 5,8 milhões com política de compartilhamento de risco.

# Terapia celular: CAR-T



Kymriah® (Tisagenlecleucel)

Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)

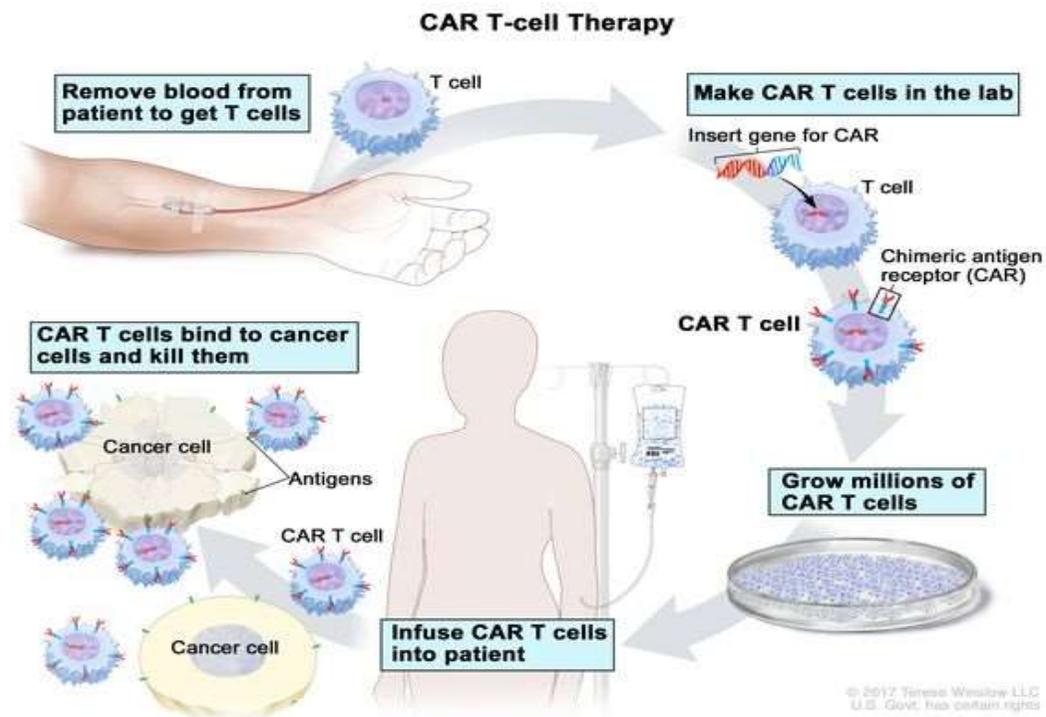
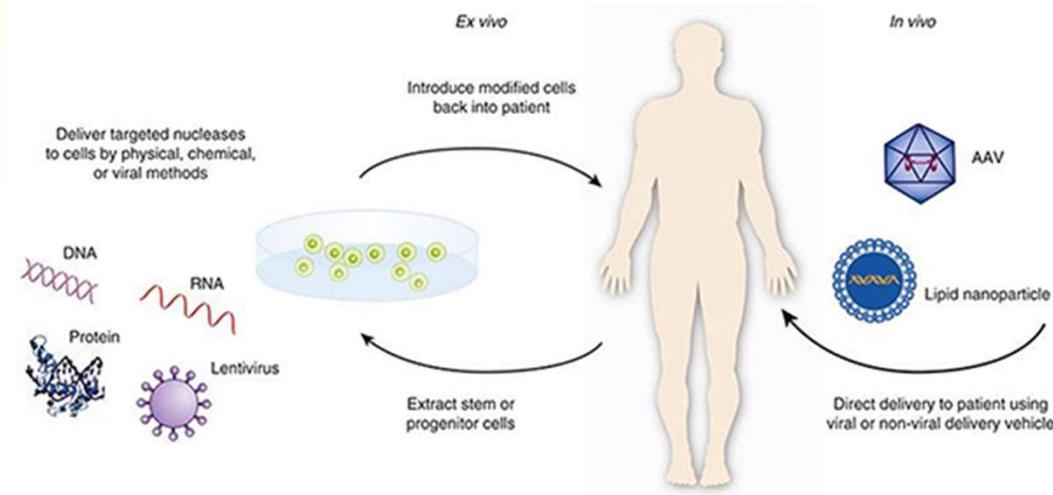
Tratamento de alguns tipos de linfomas e leucemias

- PMVG 18%: R\$ 1,6 milhões
- PF 18% R\$ 2,1 milhões

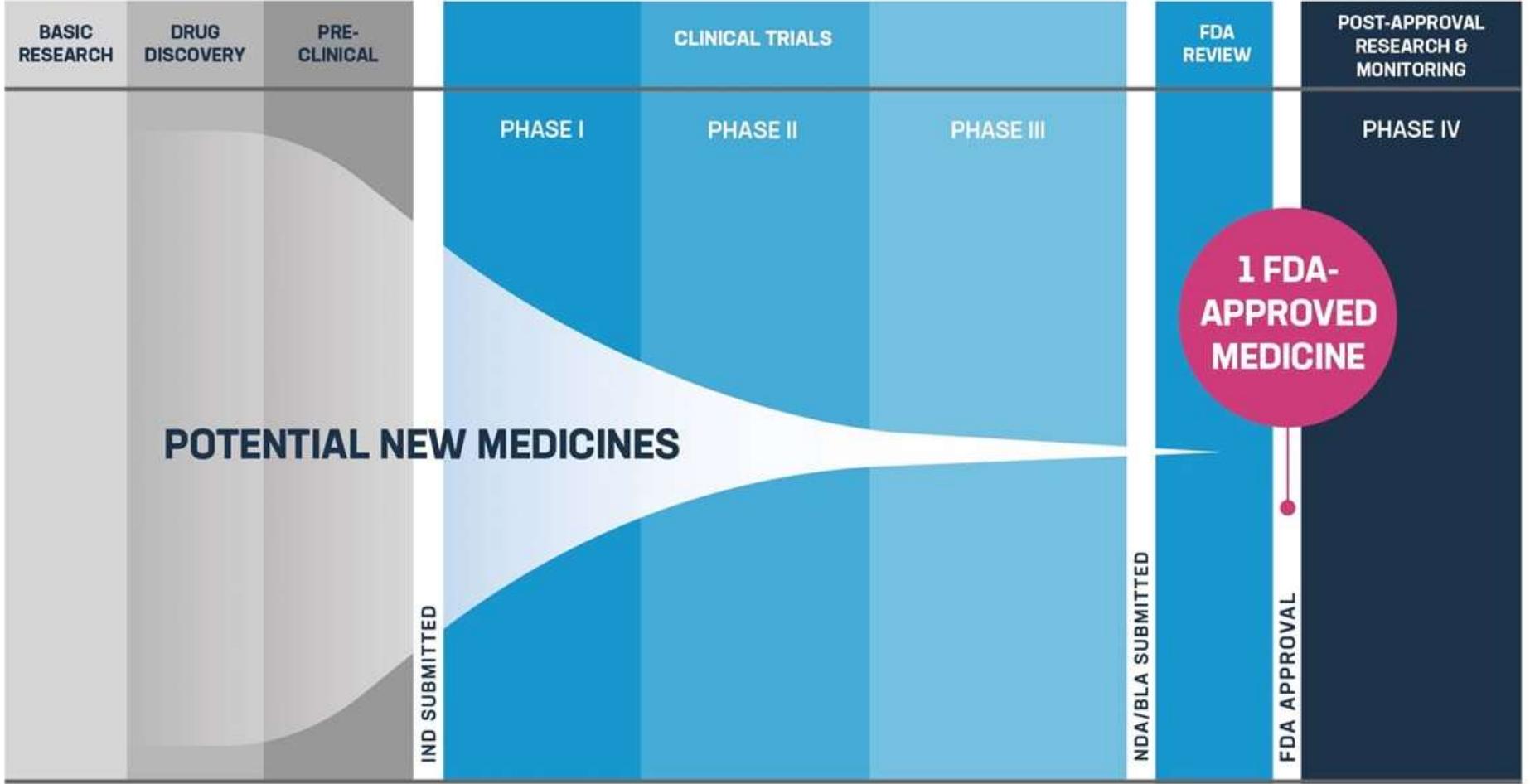
Novas tecnologias tem ainda mais presente as incertezas sobre sua eficácia e segurança

# Novas tecnologias

- Custos relevantes de P&D:
  - Custo mediano do desenvolvimento clínico de um fármaco aprovado: USD 1,14 bi;
  - Em oncologia: USD 2,8 bi;
  - Custo mediano por paciente em um estudo fase III: USD 41 mil (em tecnologias inovadoras pode chegar a USD 1 milhão)
- Pelo sistema muitas vezes são vistas como um problema:
  - Regulatório (incertezas);
  - Financiamento;
- Promovem ganhos em saúde para a população: necessidade de pensar em como aliar o acesso à sustentabilidade do sistema.



# FASES DE DESENVOLVIMENTO DE UM FÁRMACO



## Tempo mediano de 8,3 anos do início do desenvolvimento (pesquisa clínica) até a aprovação (FDA)

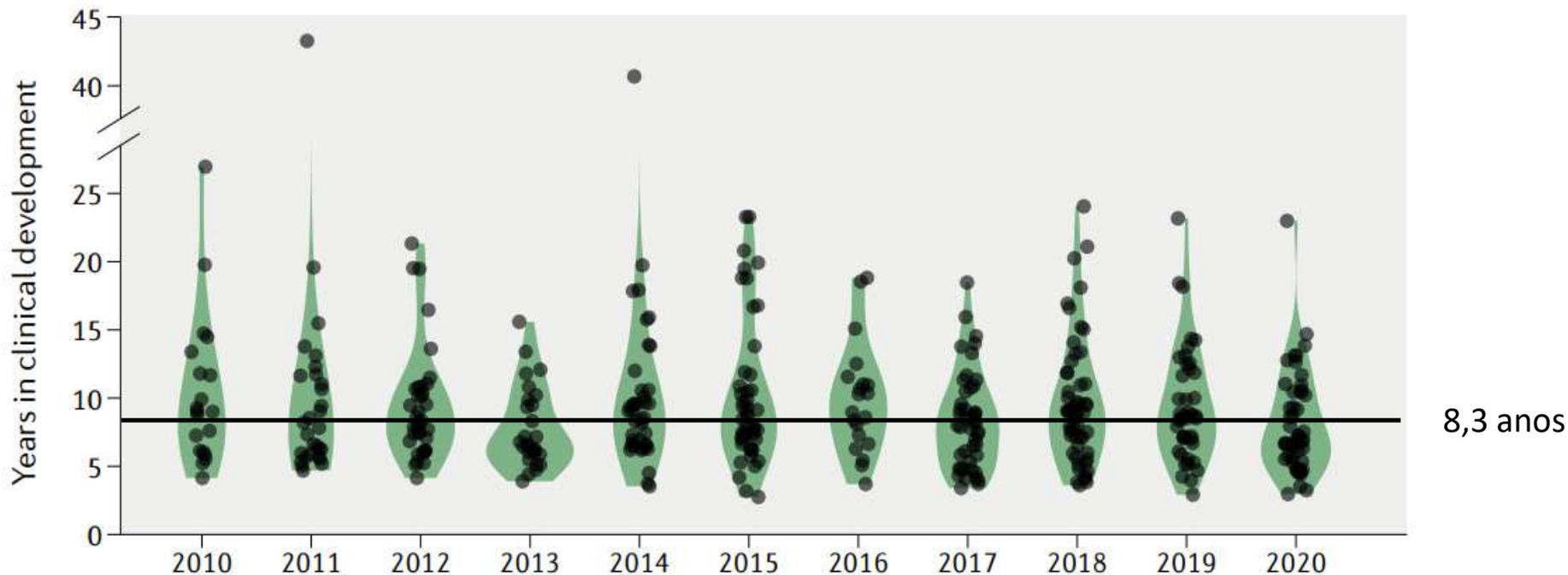


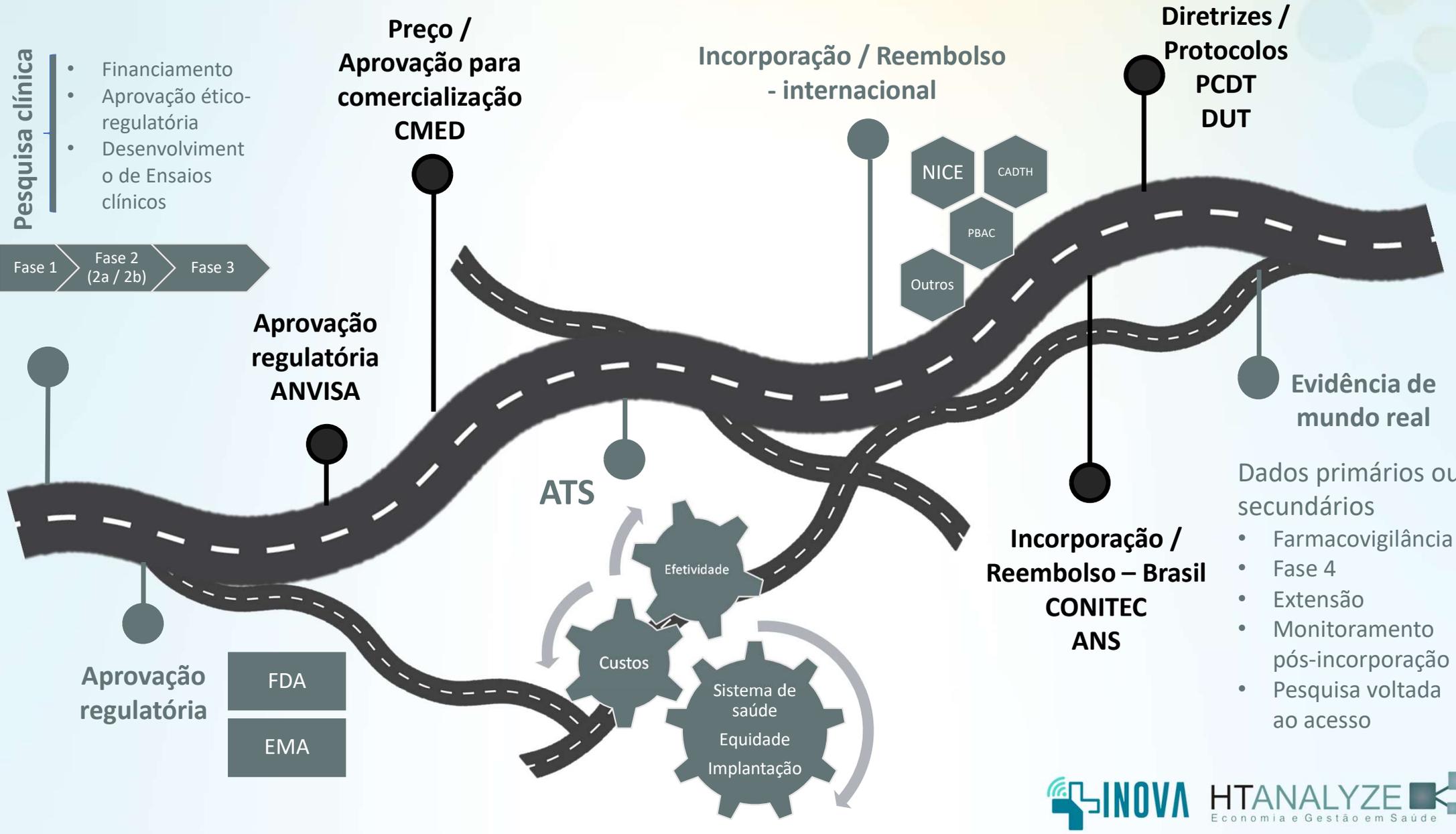
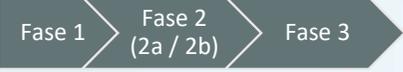
Fig. 1 | **Clinical development times for innovative drugs.** Development times for each year's cohort of drugs have remained stable over the past decade; the median was 8.3 years.

Brown 2022

DOI:10.1038/d41573-021-00190-9

**Pesquisa clínica**

- Financiamento
- Aprovação ético-regulatória
- Desenvolvimento de Ensaio clínicos



# Judicialização em doenças raras

- Consequência esperada;
- Não pode ser vista somente como um problema;
- Judicialização gera ineficiências (econômicas e sociais);
- Judicialização pode causar desperdícios: uso de recursos sem ganho relevante de saúde;
- Deve ser vista como um mecanismo de exceção;
- Necessário desenvolvimento de mecanismos para decisões mais assertivas.

**Art. 196.** A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

- Contexto de 1988
- Conflito entre o direito individual e o direito coletivo
- Ausência de claras políticas sociais e econômicas e de suas consequências

# Utilitarismo

**Doutrina utilitarista:** Agir sempre de forma a produzir a maior quantidade de bem-estar (*Princípio do bem-estar máximo*)

**Na economia:** o que determina se uma ação é correta, é o benefício intrínseco exercido à coletividade (quanto maior o benefício, melhor)



*Utilitarismo*

*Jeremy Bentham e John Stuart Mill, Séculos XVII e XIX*

# Utilitarismo

## Razão de custo efetividade incremental

Custo incremental com a nova tecnologia

Ganho incremental de saúde com a nova tecnologia

Tratamento atual

- Custo: R\$ 100.000
- Sobrevida média: 10 anos

$$\text{RCEI} = \frac{\text{R\$ } 200.000 - \text{R\$ } 20.000 - \text{R\$ } 100.000}{12 \text{ anos} - 10 \text{ anos}}$$

Novo tratamento:

- Custo: R\$ 200.000
- Economia com hospitalizações: R\$ 20.000
- Sobrevida média: 12 anos

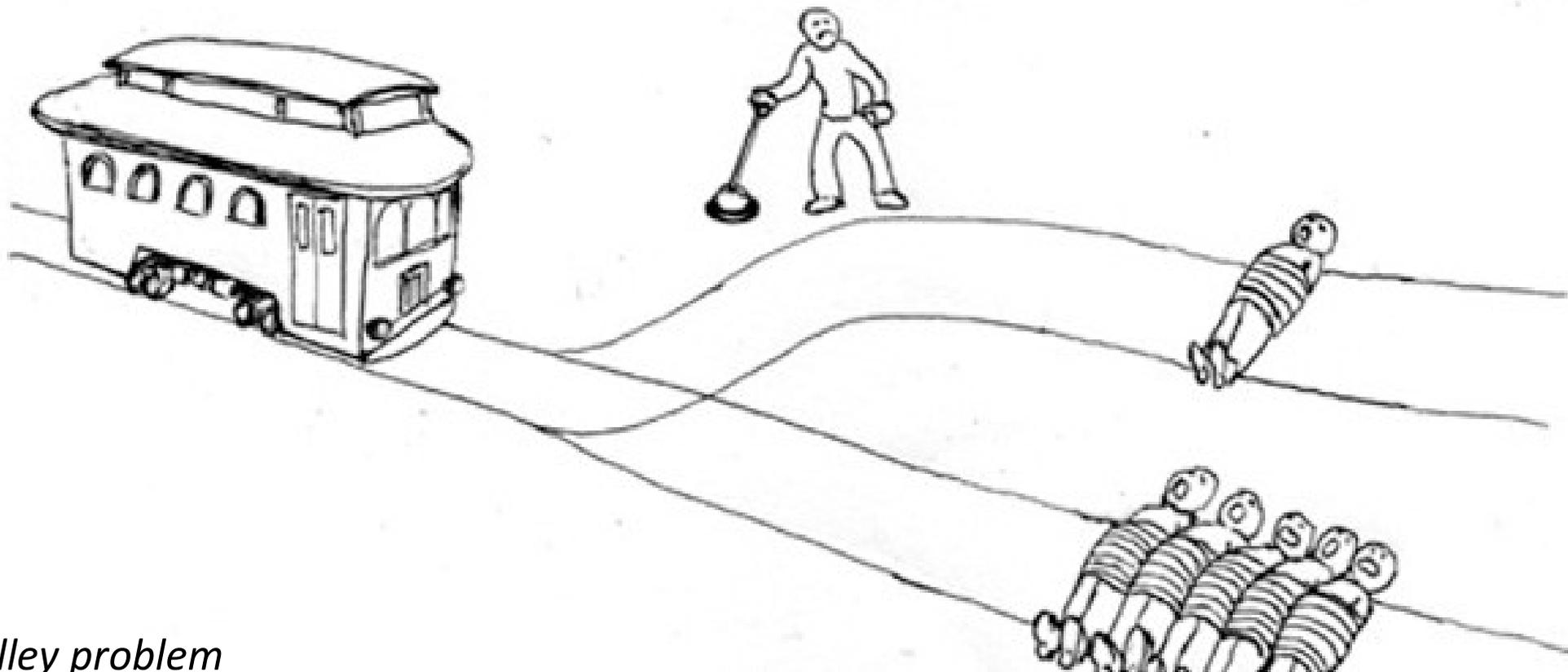
$$\text{RCEI} = \frac{\text{R\$ } 80.000}{2 \text{ anos}} = \text{R\$ } 40.000/\text{ano de vida}$$

Limiar de disposição a pagar: parâmetro utilitarista para maior eficiência na alocação de recursos

## Paradoxo: Eficiência e Equidade nas Recomendações em Saúde

- ✓ Devemos buscar eficiência
- ✓ Devemos buscar equidade
- ✓ A escolha pela equidade gera ineficiência

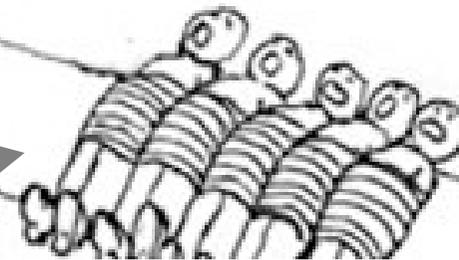
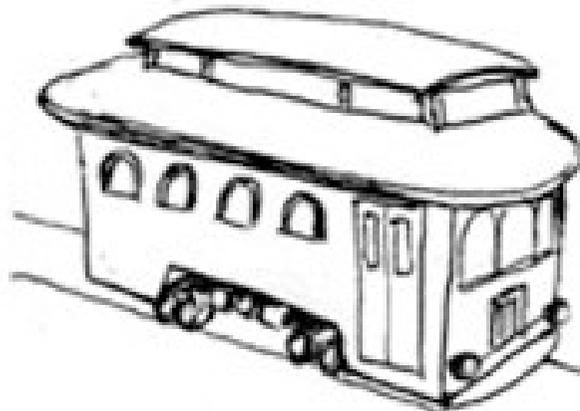
O quanto de ineficiência do sistema a sociedade aceita em prol da equidade?



*Trolley problem*  
*Philippa Foot, 1967*

TOMADOR  
DE DECISÃO

PACIENTE COM  
DOENÇA RARA



PACIENTES COM  
DOENÇAS COMUNS

*Trolley problem*  
*Philippa Foot, 1967*

# Reflexões

- **Predominância do utilitarismo** em discussões de acesso a medicamentos;
- **Visão utilitarista**: pode levar a injustiças;
- **Custo da inação**: consequências de não agir ou postergar decisão;
- Na tomada de decisão, tentar **conciliar eficiência e equidade**;
- Doenças raras: olhar diferente – **tratar os desiguais como desiguais**;
- **Avaliação qualitativa** dos problemas e **engajamento** das partes interessadas: a sociedade precisa debater e se posicionar sobre suas preferências.
- Definição mais clara por parte da sociedade:
  - **Grau de investimento** a ser destinado;
  - **Grau de incerteza tolerável** no processo de tomada de decisão.

**II Congresso Nacional do FONAJUS**

# **Desafios no Acesso a Terapias para Doenças Raras**

Maicon Falavigna, MD, MSc, PhD

[maicon@htanalyze.com](mailto:maicon@htanalyze.com)

23 de novembro de 2023



# Backup Slides

---

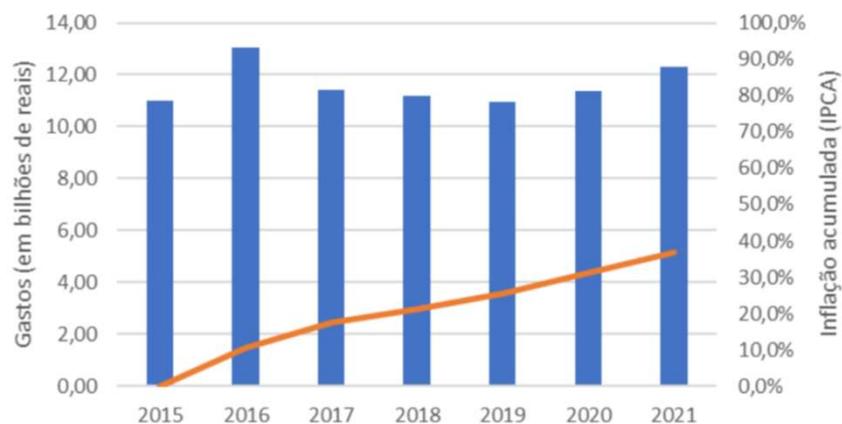
## **Desafios no Acesso a Terapias para Doenças Raras**



# Financiamento e custo de oportunidade

*Backup*

Evolução dos gastos anuais da assistência farmacêutica (Ministério da Saúde)



Assistência farmacêutica - orçamento anual vs. valor executado



Ano	Orçamento Governo Federal	Orçamento Assistência Farmacêutica	%
2021	R\$ 4.729.675.423.494	R\$ 17.361.891.290	0,37%
2020	R\$ 4.180.716.471.388	R\$ 15.433.549.681	0,37%
2019	R\$ 3.577.146.718.910	R\$ 15.152.274.819	0,42%
2018	R\$ 3.261.378.698.948	R\$ 13.953.681.855	0,43%
2017	R\$ 3.505.648.331.810	R\$ 14.685.762.880	0,42%
2016	R\$ 3.414.379.614.682	R\$ 13.849.483.484	0,41%
2015	R\$ 2.952.696.248.076	R\$ 14.889.642.081	0,50%

Portal da transparência.<sup>3</sup>

doi: [10.31219/osf.io/4582z](https://doi.org/10.31219/osf.io/4582z)

# Estudos clínicos em doenças raras

## Leucemia linfocítica de células T grande granular (LGL)

Indolente: sobrevida mediana ~10 anos

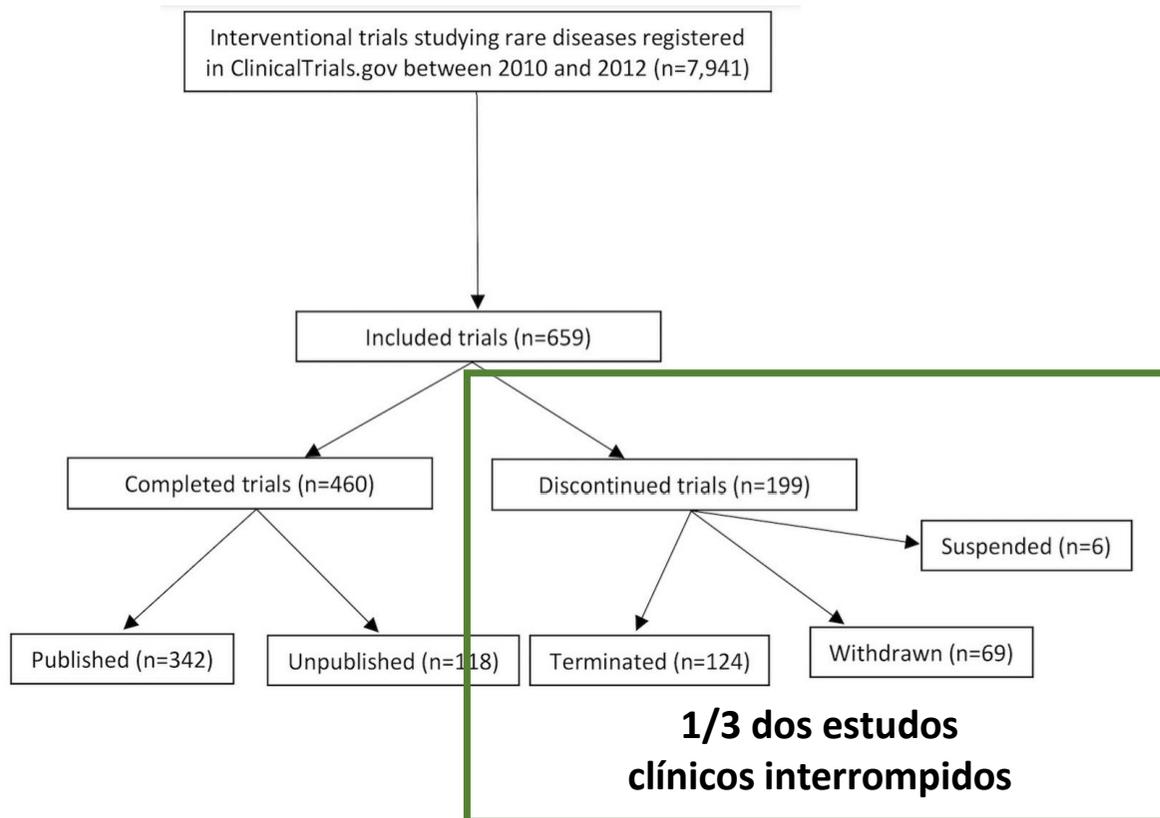
### Efeito esperado:

- Redução de 20% na mortalidade - n: 3320 indivíduos
- Redução de 50% na mortalidade - **n: 439 indivíduos**

### EUA: prevalência 160 pacientes

- Recrutamento em estudos de oncologia: 5%
- Tempo para recrutar 439 indivíduos: 55 anos

# Estudos clínicos em doenças raras



**31% interrompidos**

## Reasons for noncompletion of rare disease trials. por recrutamento

Reason for Noncompletion <sup>a</sup>	Trials, n (%)
Patient accrual	62 (31.2)
Informative termination	45 (22.6)
Company/business decision	32 (16.0)
None reported	22 (11.1)
Funding issue	20 (10.1)
Conduct problems	15 (7.5)
Regulatory issue	2 (1.0)
Principal investigator departure	1 (0.5)
<b>Total</b>	<b>199 (100.0)</b>

# Equipolência (*equipoise*)

## Equipoise and the Ethics of Clinical Research

Benjamin Freedman, Ph.D.

The ethics of clinical research requires equipoise — a state of genuine uncertainty on the part of the clinical investigator regarding the comparative therapeutic merits of each arm in a trial. Should the investigator discover that one treatment is of superior therapeutic merit, he or she is ethically obliged to offer that treatment. The current understanding of this requirement, which entails that the investigator have no "treatment preference" throughout the course of the trial, presents nearly insuperable obstacles to the ethical commencement or completion of a controlled trial and may also contribute to the termination of trials because of the failure to enroll enough patients.

I suggest an alternative concept of equipoise, which would be based on present or imminent controversy in the clinical community over the preferred treatment. According to this concept of "clinical equipoise," the requirement is satisfied if there is genuine uncertainty within the expert medical community — not necessarily on the part of the individual investigator — about the preferred treatment. (N Engl J Med 1987; 317: 141–5.)

### Doenças órfãs:

Raramente ECRs controlados por placebo possuem tempo de seguimento superior a 52 semanas - 'Quebra de princípio de equipolência'