



MBA EM GOVERNANÇA E CONTROLE DA REGULAÇÃO

LETHÍCIA DE MENDONÇA

**DESAFIOS REGULATÓRIOS PARA A PRECIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE
TERAPIA AVANÇADA**

BRASÍLIA - DF

2024

LETHÍCIA DE MENDONÇA

**DESAFIOS REGULATÓRIOS PARA A PRECIFICAÇÃO DE PRODUTOS DE
TERAPIA AVANÇADA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Nacional de
Administração Pública como requisito
parcial para obtenção do título de
Especialista em Governança e
Controle da Regulação.

Orientadora: Mariana Michel Barbosa

Brasília - DF

2024

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAV2	Vetor viral adenoassociado sorotipo 2
AAV-9	Vetor do sorotipo 9 do vírus adenoassociado
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AME	Atrofia Muscular Espinhal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCMA	Antígeno de maturação de células B
BNN	Biológico Não Novo
CAR	Receptor de Antígeno Quimérico
CEPS	<i>Comité Économique des Produits de Santé</i>
CIPM	<i>Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CMV	Citomegalovírus
CPR	<i>Comitato Prezzi e Rimborso</i>
CTE	Comitê Técnico-Executivo
CTS	<i>Commissione Tecnico Scientifica</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DGCYF	<i>Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia</i>
DIP	Documento Informativo de Preço
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GSTCO	Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
hRPE65	Proteína do epitélio pigmentado retiniano humano
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LCBAG	Linfoma de células B de alto grau
LDGCB	Linfoma difuso de grandes células B
LF	Linfoma folicular
LGCB	Linfoma de grandes células B
PBPA	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>

PF	Preço-Fábrica
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency of New Zealand</i>
PTA	Produtos de Terapia Avançada
PRE	Preço de Referência Externo
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
PMPRB	<i>Patented Medicines Prices Review Board</i>
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
RE	Reunião Extraordinária
RI	Regimento Interno
RO	Reunião Ordinária
SAMMED	Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos
SCMED	Secretaria-Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
SMN2	Gene de Sobrevivência do Neurônio Motor 2
SUS	Sistema Único de Saúde
UE	União Europeia
WAMTC	<i>Weighted Average Monthly Treatment Cost</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da CMED	9
Figura 2 – Categorias de precificação de medicamentos no Brasil	12
Figura 3 – Fluxo simplificado de análise de DIP para as categorias I a VI e Biológico Não Novo (BNN)	17
Figura 4 – Fluxo simplificado de análise de DIP para os casos omissos	17
Figura 5 – Fluxograma da seleção dos estudos	22
Figura 6 – Regulação de Preços em Portugal	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – PTA com registro e preços aprovados no Brasil.....	30
Tabela 2 – Principais tipos de acordos.....	41
Tabela 3 – Mecanismos de preços utilizados nos países analisados	42

RESUMO

A precificação de produtos de terapia avançada (PTA) é um tema complexo e em constante debate, que tem exigido das autoridades regulatórias de todos os países, mecanismos inovadores para precificação. São produtos caracterizados por elevados preços e com dados de eficácia e segurança limitados no momento do lançamento destes produtos no mercado. Por meio de análise documental e busca na literatura científica, este trabalho avaliou a necessidade de adequação das metodologias de precificação de medicamentos para os PTA. Os resultados deste trabalho apontam que não existe uma metodologia única e padronizada para precificação de PTA no Brasil e nos países analisados, o que gera incertezas e desafios para a indústria e para os órgãos reguladores. Modelos alternativos, como acordos de pagamento por desempenho ou baseados em resultados, além do referenciamento externo de preços, estão sendo explorados para garantir o acesso dos pacientes e a sustentabilidade das terapias. Conclui-se que uma combinação de diferentes modelos pode ser necessária para enfrentar os desafios regulatórios que envolvem o processo de precificação das terapias inovadoras.

Palavras-chave: Produtos de Terapia Avançada, Precificação, CMED.

ABSTRACT

Pricing of advanced therapy medicinal products (ATMPs) is a complex and constantly debated issue, requiring regulatory authorities in all countries to develop innovative pricing mechanisms. These products are characterized by high prices and limited efficacy and safety data at the time of market launch. Through a literature review and documentary analysis, this study evaluated the need to adapt drug pricing methodologies for ATMPs. The results of this study indicate that there is no single, standardized methodology for pricing ATMPs in Brazil and the countries analyzed, which generates uncertainties and challenges for the industry and regulatory bodies. Alternative models, such as performance-based or outcome-based payment agreements, as well as external price referencing, are being explored to ensure patient access and therapy sustainability. It is concluded that a combination of different models may be necessary to address the regulatory challenges involved in the pricing process for innovative therapies.

Keywords: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), pricing, CMED.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	REGULAÇÃO DO MERCADO FARMACÊUTICO NO BRASIL	7
2.1	Critérios para definição do preço de novos medicamentos no país.....	10
3	PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA.....	18
4	METODOLOGIA	21
5	RESULTADOS	23
5.1	Processos administrativos de precificação	23
5.1.1	Luxturna®	23
5.1.2	Zolgensma®	24
5.1.3	Kymriah®	25
5.1.4	Carvykti®	27
5.1.5	Yescarta®	28
5.2	Países analisados	31
5.2.1	Austrália	31
5.2.2	Canadá	32
5.2.3	Espanha	33
5.2.4	Estados Unidos da América.....	34
5.2.5	França	34
5.2.6	Grécia.....	35
5.2.7	Itália	35
5.2.8	Nova Zelândia.....	36
5.2.9	Portugal.....	37
6	DISCUSSÃO.....	39
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
8	REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

A regulação do mercado farmacêutico no Brasil é um tema de extrema relevância, especialmente diante dos desafios impostos pela introdução dos Produtos de Terapias Avançadas (PTA) nos mercados.

Os PTA são produtos farmacêuticos, da classe dos produtos ou medicamentos biológicos, obtidos a partir de células e tecidos humanos que foram submetidos a um processo de fabricação; ou que consistem em ácidos nucleicos recombinantes e que tem como objetivo regular, reparar, substituir, adicionar, deletar ou editar uma sequência genética ou modificar a expressão de um gene (Brasil, 2024a).

A limitação de dados de eficácia clínica e as incertezas sobre a segurança e eficácia a longo prazo exigem das autoridades reguladoras soluções inovadoras para atender às necessidades específicas relacionadas a estes produtos, sobretudo nos processos relacionados ao registro, precificação e avaliação de tecnologias de saúde (Drago *et al.*, 2021).

Uma característica intrínseca desses produtos é o elevado preço, o que dificulta o acesso equitativo, sustentável e financeiramente viável destes produtos (Shukla *et al.*, 2019).

O Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque), uma terapia gênica de dose única para atrofia muscular espinhal (AME) foi considerado há época do lançamento, o medicamento mais caro do mundo com um preço de US\$ 2,1 milhões por tratamento (Horgan *et al.*, 2020).

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), instituída pela Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, tem como função regular o mercado de medicamentos, definindo critérios para a fixação e ajuste de preços. Assim, para que um medicamento seja comercializado no mercado brasileiro, é necessário possuir preço máximo aprovado pela CMED. O preço base para definir o preço de entrada de novos medicamentos é o Preço Fábrica (PF).

Nesse contexto, a precificação de medicamentos segue critérios estabelecidos pela CMED, dispostos na Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004 (Brasil, 2004), na qual, os medicamentos podem ser classificados em seis categorias, sendo que cada categoria possui critérios distintos de apuração. Caso o produto não se enquadre em uma dessas seis categorias, será considerado “caso omissis” e será

analisado conforme metodologia determinada pelo Comitê Técnico-Executivo (CTE) da CMED.

A precificação de terapias avançadas tem sido enquadrada como caso omissor, em decorrência da dificuldade de aplicação dos conceitos relacionados à Res. CMED nº 2/2004 (Brasil, 2004).

A Res. CMED nº 2/2004 foi editada há vinte anos e pode não refletir a evolução tecnológica do mercado farmacêutico, como o desenvolvimento de produtos de terapias avançadas, mostrando a necessidade da revisão dos critérios estabelecidos por esta normativa.

Nesse cenário de transformação constante e desenvolvimento de novos produtos e tecnologias, são prementes estudos que versem sobre mecanismos de precificação de produtos inovadores, com vistas a ampliar a compreensão sobre o tema, bem como contribuir para o desenvolvimento de políticas regulatórias que proporcionem o acesso, a inovação, a concorrência e a sustentabilidade dos sistemas públicos de saúde.

Dessa forma, como problema de pesquisa, busca-se responder ao seguinte questionamento: “As metodologias de definição de preços dispostas na Resolução nº 2/2004 são adequadas para a precificação dos PTA”?

Assim, o presente trabalho tem por objetivo avaliar a necessidade de adequação das metodologias de precificação de medicamentos, conforme estabelecido pela Res. CMED nº 2/2004, para os PTA no Brasil.

Como objetivos específicos, pretende-se descrever o modelo regulatório de preços de medicamentos no Brasil; identificar e discutir os principais desafios da precificação dos PTA no Brasil a partir da análise documental dos processos administrativos de precificação pelo CTE/CMED; identificar práticas de precificação de PTA nos países selecionados e apresentar propostas de melhorias no processo regulatório de precificação de PTA.

Para o alcance dos objetivos propostos, o presente trabalho está dividido, além dessa introdução em 6 tópicos. O tópico 1 apresenta o referencial teórico que será utilizado no trabalho. Em linhas gerais, discorre como é a regulação do mercado farmacêutico no Brasil, assim como detalha a metodologia de precificação de produtos novos e novas apresentações no Brasil, conforme previsão de cada uma das categorias. O tópico 2, apresenta a definição dos PTA e suas especificidades. Na sequência, o tópico 3 irá trazer a metodologia do trabalho. Como se verá, optou-se,

além da revisão bibliográfica, pela busca nos sites das agências reguladoras dos países selecionados informações sobre os mecanismos de precificação utilizados, além da análise documental dos processos de precificação dos PTA pelo CTE/CMED. O tópico 4 apresenta uma análise descritiva dos principais achados. Em seguida, o tópico 5, discutirá os resultados encontrados. Por fim, o tópico 6, apresenta as considerações finais e as limitações do trabalho.

2 REGULAÇÃO DO MERCADO FARMACÊUTICO NO BRASIL

A Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003 definiu normas de regulação para o setor farmacêutico e criou a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com a função de adotar, implementar e coordenar as atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Ivama-Brummell *et al.* (2022, p.3) define o marco da regulação econômica de medicamentos no Brasil como:

De maneira geral, o marco da regulação econômica de medicamentos no Brasil é um arranjo híbrido de políticas que promovem a disponibilidade e minimizam falhas de mercado que restringem a competitividade, para garantir o acesso a medicamentos.

A CMED é um órgão criado pelo art. 5º da Lei 10.742, de 2003¹, responsável pela regulação econômica do setor farmacêutico, composto por um colegiado de Ministérios, no qual possuem assento os Ministérios da Saúde, Ministério da Justiça e Segurança Pública, Ministério da Fazenda, Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços e a Casa Civil da Presidência da República, cujos respectivos Ministros compõem o Conselho de Ministros, órgão de deliberação superior e final, além de possuir em sua estrutura um CTE, composto por Secretários de Estado vinculados às pastas citadas anteriormente e uma Secretaria-Executiva, exercida pela Anvisa.

As competências da CMED estão definidas no artigo 6º da Lei 10.742, de 2003, assim como no art. 2º do Decreto nº 4.766, de 26 de junho de 2003. No exercício de sua atividade regulatória, a CMED desempenha atribuições importantes as quais merecem destaque: (i) a definição de diretrizes e procedimentos relativos à regulação econômica do mercado de medicamentos; (ii) o estabelecimento de critérios para fixação e ajuste de preço de medicamentos; (iii) a definição dos critérios para a fixação dos preços dos produtos novos e novas apresentações de medicamentos, (iv)

¹ Lei nº 10.742/2003. Art. 5º Fica criada a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, do Conselho de Governo, que tem por objetivos a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

a proposição de legislações e regulamentos referentes à regulação econômica do mercado de medicamentos; (v) o monitoramento do mercado de medicamentos e (vi) a proteção dos interesses do consumidor de medicamentos².

O Regimento Interno (RI) da CMED foi definido por meio da Resolução CMED nº 3, de 29 de julho de 2003, posteriormente alterada pela Resolução CMED nº 3, de 15 de junho de 2005, pela Resolução CMED nº 3, de 1 de julho de 2008 e pela Resolução nº 2, de 16 de abril de 2018.

De acordo com o RI, o Conselho de Ministros delibera por unanimidade, por meio de resoluções com a presença de todos os seus membros titulares ou pelos suplentes formalmente indicados³. Suas atribuições estão elencadas nos artigos 6º e 7º do RI. Destaca-se as competências privativas, que consistem em: (i) decidir pela aprovação de critérios para reajustes ordinários e extraordinários de preços de medicamentos; (ii) deliberar sobre inclusão ou exclusão de produtos no rol de medicamentos a serem submetidos ao regime regulatório; (iii) aprovar o Regimento Interno da CMED e (iv) autorizar o reajuste de preços dos produtos que forem objeto de alteração da carga tributária⁴.

O CTE é o núcleo executivo colegiado da CMED nos termos do art. 8º do RI, composto pelos secretários dos Ministérios, sendo o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, o coordenador.⁵ Dentre as atribuições do CTE, importa ressaltar a função de pronunciar-se sobre pedidos de reajustes extraordinários de preços; a proposição de diretrizes complementares para implementação da política de regulação do setor de medicamentos e decidir, em instância final, os recursos interpostos contra as deliberações da Secretaria-Executiva⁶.

Por fim, compete destacar as seguintes atribuições da Secretaria-Executiva: (i) prestar assistência direta ao Conselho de Ministros da CMED; (ii) preparar as reuniões do Conselho de Ministros e do Comitê Técnico-Executivo; (iii) implementar as deliberações e diretrizes fixadas pelo Conselho de Ministros e pelo Comitê Técnico-Executivo; (iv) coordenar grupos técnicos intragovernamentais, realizar e promover estudos e preparar propostas sobre matérias de competência da CMED para serem

² Art. 6º, incisos I, II, III, VIII, XII, XIII, da Lei nº 10.742, de 2003.

³ Art. 5º, parágrafo 1º e 2º da Resolução CMED nº 3, de 29 de julho de 2003.

⁴ Art. 7º, da Resolução CMED nº 3, de 29 de julho de 2003.

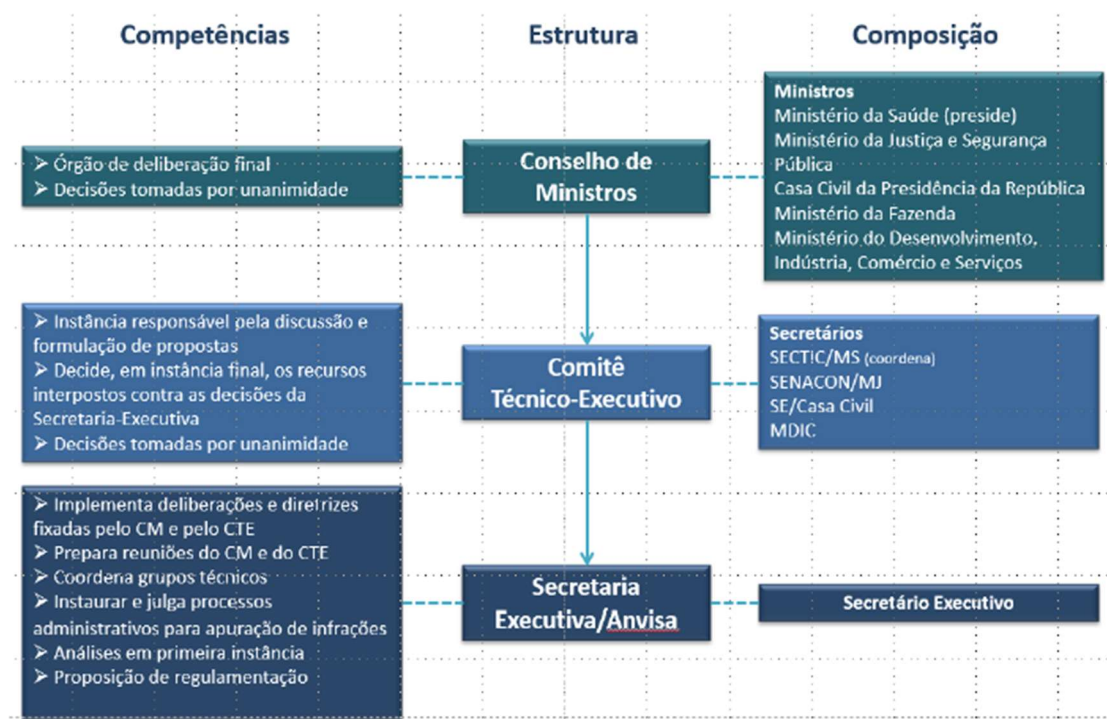
⁵ Art. 9º, da Resolução CMED nº 3, de 29 de julho de 2003.

⁶ Art. 10, incisos X, XIII e XVI, da Resolução CMED nº 3, de 29 de julho de 2003.

submetidas ao Conselho de Ministros e ao CTE; (v) realizar as investigações preliminares, instaurar e julgar os processos administrativos para apuração das infrações de que trata o art. 8º, caput e parágrafo único, da Lei nº 10.742, de 2003, podendo, inclusive, aplicar as penas ali previstas, quando cabíveis; (vi) submeter à aprovação do CTE propostas de edição de atos normativos; (vii) prestar apoio técnico, jurídico e administrativo à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos⁷.

A Figura 1 sumariza a estrutura da CMED e as principais competências atribuídas a cada um dos seus órgãos.

Figura 1 – Estrutura da CMED



Fonte: CMED/Anvisa - Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico – 2023 (Anvisa, 2023).

A regulação do mercado farmacêutico pela CMED é praticada, principalmente, por meio do controle de preços. Nesse sentido, a atuação da regulação do setor farmacêutico é pautada em um modelo de teto de preços (*“price cap”*), que consiste na fixação de um valor máximo para a comercialização dos medicamentos.

Segundo Monte (2019), a regulação por preço teto pode estimular a empresa a desenvolver tecnologia para redução de custos e aumento de eficiência. O interesse da empresa seria justamente aplicar medidas para reduzir custos e assim aumentar

⁷ Art. 12, incisos II, III, IV, VIII, IX e X da Resolução CMED nº 3, de 29 de julho de 2003.

os lucros. No entanto, não havendo um ambiente concorrencial o ritmo dessas implementações tecnológicas diminui.

O preço-teto é estabelecido a partir dos critérios fixados e utilizados pela CMED, que variam conforme metodologia aplicável para cada categoria de medicamento, conforme estabelecido na Res. CMED nº 2/2004 (Brasil, 2004).

A partir dos preços-teto estabelecidos, as empresas podem fixar e ajustar os seus preços dentro de um intervalo definido, entre os quais podem variar livremente, por meio de práticas de descontos comerciais.

Por meio desse modelo, a CMED define os preços máximos que os medicamentos podem ser vendidos no mercado nacional, tanto o Preço Fábrica (PF),⁸ quanto o Preço Máximo ao Consumidor (PMC)⁹ e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)¹⁰.

Os dados apresentados pela CMED¹¹ referentes ao ano de 2022, demonstram a importância do mercado farmacêutico brasileiro, composto, em sua maioria, por grandes empresas.

Nesse contexto, o setor apresentou um faturamento de cerca de R\$ 131,2 bilhões, sendo que do total de 217 empresas que comercializaram medicamentos em 2022, 59 (27,2%) possuem faturamento superior a R\$ 500 milhões, e somam juntas 86,9% do faturamento total do setor. Cabe ressaltar que o faturamento dos medicamentos novos apresentou maior representatividade no mercado, somando mais de R\$ 43,2 bilhões (33,9% do total) (Anvisa, 2023).

2.1 Critérios para definição do preço de novos medicamentos no país

A Res. CMED nº 2/2004 foi editada no exercício do poder normativo da CMED para regulamentar o art. 7º da Lei nº 10.742, de 2003. Nesse contexto, a referida

⁸ Preço Fábrica é o teto de preço ao qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar no mercado brasileiro um medicamento.

⁹ Preço máximo ao consumidor é o maior preço que pode ser praticado na venda de um medicamento ao consumidor em uma farmácia ou drogaria.

¹⁰ Preço Máximo de Venda ao Governo é o preço-teto para vendas de medicamentos constantes do rol anexo a Resolução CTE-CMED nº 6, de 27 de maio de 2021 ou para atender ordem judicial, que corresponde ao resultado da aplicação de um desconto mínimo obrigatório em relação ao PF.

¹¹ Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022.

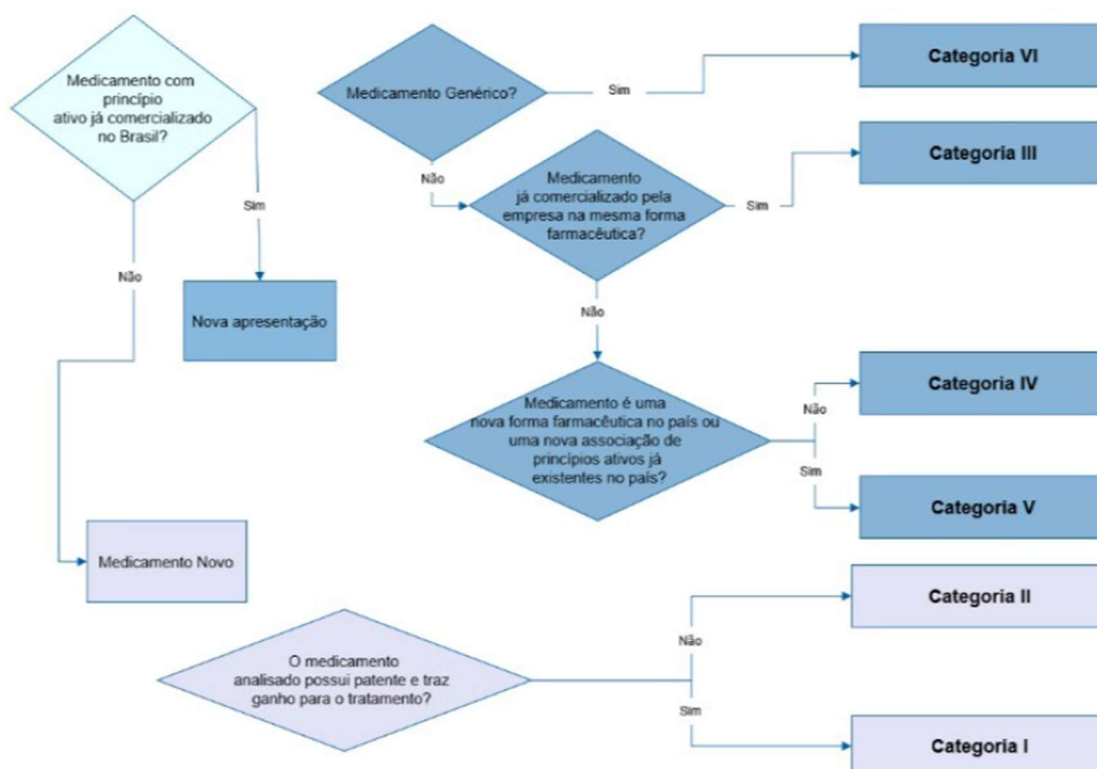
resolução determina os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações¹².

Para entrar no mercado brasileiro, os medicamentos devem cumprir dois requisitos: ter registro sanitário aprovado pela Anvisa e preço máximo aprovado pela CMED.

A apuração de preços de entrada no mercado é realizada pela CMED, que considera o enquadramento dos medicamentos em seis categorias, para as quais são adotados critérios de precificação distintos. Em suma, os medicamentos são divididos em dois grupos: produtos novos (Categoria I e II) e novas apresentações (Categorias III, IV, V e VI). A seleção da categoria segue o fluxograma descrito na Figura 2.

¹² Lei nº 10.742/2003. Art. 7º A partir da publicação desta Lei, os produtos novos e as novas apresentações de medicamentos que venham a ser incluídos na lista de produtos comercializados pela empresa produtora deverão observar, para fins da definição de preços iniciais, os critérios estabelecidos pela CMED.

Figura 2 – Categorias de precificação de medicamentos no Brasil



Fonte: CMED/Anvisa

As categorias de produtos previstas na Res. CMED nº 2/2004 serão detalhadas conforme a seguir.

Categoria I: produto novo com molécula que seja objeto de patente no país. Além disso, deve apresentar ganhos terapêuticos em relação aos medicamentos já utilizados para a mesma indicação terapêutica, sendo necessários comprovar pelo menos um dos requisitos¹³: a) maior eficácia em relação aos medicamentos existentes para a mesma indicação terapêutica; b) mesma eficácia com diminuição significativa dos efeitos adversos; ou c) mesma eficácia com redução significativa do custo global de tratamento.

Cabe destacar que o CTE poderá considerar outras vantagens terapêuticas agregadas desde que cientificamente comprovadas¹⁴.

¹³ Art. 2º, inciso I, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

¹⁴ Art. 2º, Parágrafo único, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

Para calcular o preço fábrica, o preço pleiteado não pode ser superior ao menor preço praticado para o mesmo produto nos seguintes países: Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal e o preço fabricante praticado no país de origem do produto, excluídos os impostos incidentes¹⁵.

Categoria II: produtos novos que não se enquadrem na definição do inciso anterior¹⁶. O preço permitido é definido tendo como base o custo de tratamento com as opções terapêuticas disponíveis no Brasil. Além disso, este não pode ser superior ao menor preço internacional (países supracitados). O medicamento a ser utilizado como comparador será definido com base em parecer técnico da SCMED, que deverá considerar, em sua análise, os medicamentos utilizados para o tratamento em questão no país e as evidências científicas existentes¹⁷.

Categoria III: quando a empresa apresenta uma nova apresentação de um medicamento, na mesma forma farmacêutica de um produto que possui em seu portfólio¹⁸.

Nesse caso, o preço fábrica não pode ser superior à média aritmética dos preços das apresentações do medicamento, com igual concentração e mesma forma farmacêutica, já comercializadas pela própria empresa¹⁹.

Categoria IV: nova apresentação de medicamento que se enquadrar em uma das situações²⁰:

- a) medicamento que seja novo na lista dos comercializados pela empresa, à exceção dos casos previstos para a Categoria V;
- b) medicamento já comercializado pela empresa, em nova forma farmacêutica.

O cálculo do preço fábrica considera que o preço pleiteado não pode ultrapassar o preço médio das apresentações com o mesmo princípio ativo disponíveis no mercado, na mesma forma farmacêutica, ponderado pelo faturamento de cada apresentação, com base nos seguintes parâmetros²¹:

¹⁵ Art. 5º, caput, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

¹⁶ Art. 2º, inciso I, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

¹⁷ Art. 6º, § 2º, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

¹⁸ Art. 3º, inciso I, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

¹⁹ Art. 7º, caput, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²⁰ Art. 3º, inciso II, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²¹ Art. 9º, caput, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

I - A média deverá ser calculada com base nas apresentações de igual concentração existentes no mercado²²;

II - Não existindo apresentações com igual concentração, a média deverá ser calculada com base em todas as apresentações de mesma fórmula e mesma forma farmacêutica existentes no mercado, seguindo o critério da proporcionalidade direta da concentração de princípio ativo²³.

Ressalta-se ainda, que o produto classificado nas Categorias III ou IV não poderá ter o seu PF permitido superior ao PF do medicamento de referência, conforme definição dada pela Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999, ao inciso XXII do artigo 3º, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976²⁴.

Categoria V: consideram-se as seguintes situações²⁵:

- a) nova forma farmacêutica no país;
- b) nova associação de princípios ativos já existentes no país.

O cálculo do preço fábrica elenca duas circunstâncias distintas a depender das situações descritas anteriormente. Para a primeira situação, é considerado como referência para a determinação do preço o custo de tratamento com os medicamentos existentes no mercado brasileiro para a mesma indicação terapêutica balizado pelo menor preço praticado nos países da cesta²⁶.

Para a segunda situação, a resolução prevê duas formas de cálculo²⁷: (i) para o caso de novas associações no país de monodrogas que sejam comercializadas separadamente, o preço da associação não poderá ser superior à soma dos preços das monodrogas e desde que o referido preço não implique em custo de tratamento superior ao já existente²⁸ e (ii) para o caso de uma nova associação de monodrogas já comercializadas no país que substitua com vantagens comprovadas o tratamento com as monodrogas tomadas isoladamente, a empresa poderá apresentar justificativa para o preço proposto, cuja relevância será analisada pelo CTE²⁹.

²² Art. 9º, inciso I, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²³ Art. 9º, inciso II, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²⁴ Art. 10, caput, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²⁵ Art. 3º, inciso III, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²⁶ Art. 11, inciso II, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²⁷ Art. 11, inciso II, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²⁸ Art. 13, inciso III, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

²⁹ Art. 13, inciso IV, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

Categoria VI: medicamento classificado como genérico, de acordo com a Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.³⁰ O preço fábrica dos medicamentos genéricos não poderá ser superior a 65% do preço atribuído ao medicamento de referência correspondente³¹.

Na determinação dos preços máximos de comercialização são utilizados critérios de precificação por referenciamento interno de preços e/ou o referenciamento externo de preços.

O preço de referência interno, terapêutico ou nacional baseia-se na comparação de um medicamento com outros medicamentos com o mesmo princípio ativo ou com efeitos clínicos comparáveis dentro de um país. O preço máximo do novo medicamento é então baseado no preço médio ou mais baixo desse grupo.

Por sua vez, o preço de referência externo (PRE) refere-se à prática de utilizar o(s) preço(s) de um produto farmacêutico em um ou vários países para derivar um preço de referência para fins de fixação ou negociação do preço do produto em um determinado país (WHO, 2020).

Para ser apurado o PF permitido, o produto deverá ser comercializado em pelo menos três dos países explanados anteriormente³². Caso esta condição não seja cumprida, o CTE, considerando o interesse público, poderá estabelecer preço provisório, observadas as seguintes condições³³: (i) assinatura de termo de compromisso, no qual a empresa deverá comprometer-se a: a) submissão do preço provisório aprovado a revisão a cada seis meses, até que o produto seja comercializado em pelo menos três países; e b) informar o lançamento do produto, com respectivo preço, nos países relacionados na resolução³⁴.

Os casos que não se enquadrarem em nenhuma das categorias são classificados como “casos omissos”³⁵. Para tais casos, não há critérios objetivos definidos, conforme se depreende do art. 20 da Res. CMED nº 2/2004, de forma que há um certo grau de discricionariedade no processo de precificação, sendo a decisão sobre o racional de preços do CTE.

³⁰ Art. 3º, inciso IV, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

³¹ Art. 12, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

³² Art. 5º, parágrafo 1º, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

³³ Art. 5º, parágrafo 2º, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

³⁴ Art. 5º, inciso II, alíneas “a” e “b” do parágrafo 2º, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

³⁵ Art. 20, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

2.1.1 Processo Administrativo de Precificação

O processo se inicia com a submissão do Documento Informativo de Preço (DIP) pelas empresas produtoras de medicamentos que pretendam comercializar produtos novos e novas apresentações com a documentação pertinente de acordo com a categoria pleiteada, conforme disposto no art. 4º da Res. CMED nº 2/2004.

A partir das informações enviadas à CMED, a análise é feita pela Secretaria-Executiva ou pelo CTE, caso o processo seja enquadrado como “caso omissos”, com a elaboração de um parecer. A análise considera a conformidade ou não em relação ao disposto na resolução dos preços apresentados pelas empresas para os produtos novos e novas apresentações³⁶.

Da decisão da Secretaria-Executiva cabe pedido de reconsideração da decisão à própria Secretaria, no prazo de 15 dias a contar do recebimento da decisão pela empresa³⁷. Caso a Secretaria-Executiva mantenha sua decisão, cabe recurso ao CTE ou ao Conselho de Ministros, nos casos em que a competência para análise é do CTE, também no prazo de 15 dias a contar da comunicação à empresa da referida decisão³⁸.

Os preços-teto permitidos pela CMED são registrados no Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos (Sammed), instituído por meio da Resolução CMED nº 02/2015 e divulgados no site da Anvisa por meio da lista de preços de referência³⁹.

As Figuras 3 e 4 representam, respectivamente, o fluxo simplificado de análise dos DIP para as categorias I a VI e para os casos omissos.

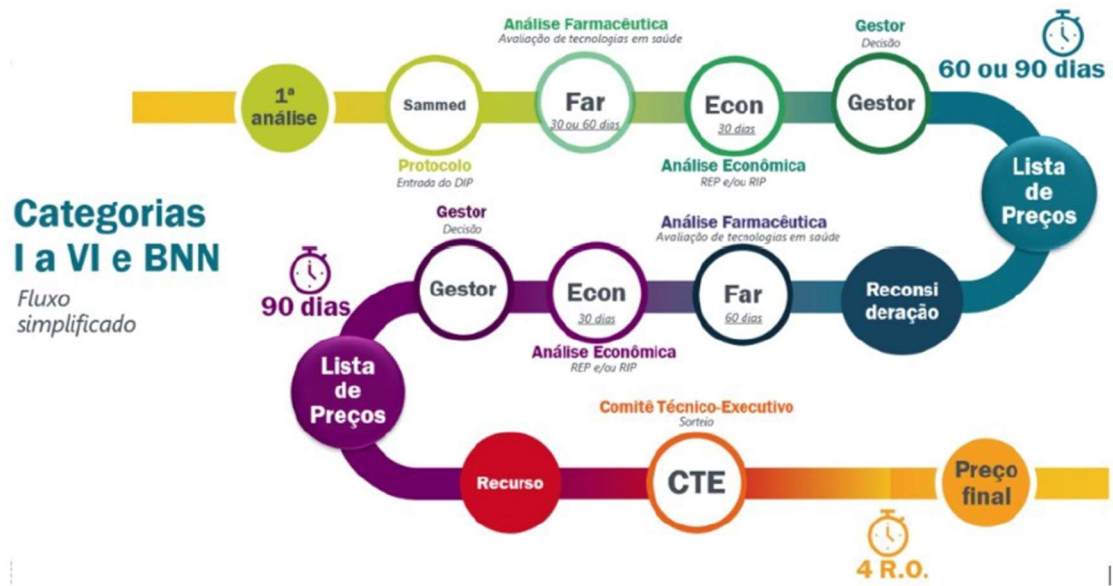
³⁶ Art. 14, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

³⁷ Art. 17, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

³⁸ Art. 17, parágrafo único, do Anexo da Resolução CMED nº 2/2004.

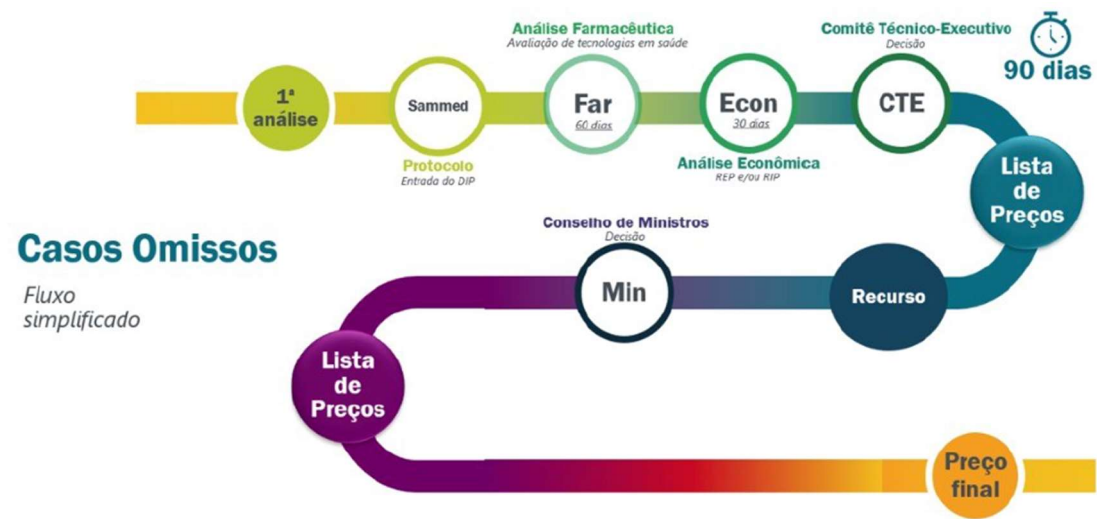
³⁹ Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>>.

Figura 3 – Fluxo simplificado de análise de DIP para as categorias I a VI e Biológico Não Novo (BNN)



Fonte: CMED/Anvisa

Figura 4 – Fluxo simplificado de análise de DIP para os casos omissos



Fonte: CMED/Anvisa

3 PRODUTOS DE TERAPIA AVANÇADA

Os PTA representam uma nova era na medicina, oferecendo a promessa de cura para doenças até então intratáveis (Hanna *et al.*, 2016; Lamas-Díaz e Hernández-Garcia, 2020). No Brasil, são regulamentados pela Anvisa, conforme Resolução nº 505/2021 e compreendem: produtos de terapia celular avançada, produtos de engenharia tecidual e produtos de terapia gênica constituídos por ou à base de células (Brasil, 2021).

A Resolução nº 505/2021 (Brasil, 2021) adota as seguintes definições, conforme segue:

Art. 4º Para efeitos desta Resolução são adotadas as seguintes definições:
(...)

XVIII - produtos de terapia avançada: categorial especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica;

XXI - produto de engenharia tecidual: produto biológico constituído por células humanas organizadas em tecidos ou órgãos que apresenta propriedades que permitam regenerar, reconstituir ou substituir um tecido ou órgão humano, na presença ou não de suporte estrutural constituído por material biológico ou biocompatível, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XXII - produto de terapia celular avançada: produto biológico constituído por células humanas ou seus derivados não quimicamente definidos, que possui a finalidade de obter propriedades terapêuticas, preventivas ou de diagnóstico, por meio de seu modo de ação principal de natureza metabólica, farmacológica e/ou imunológica, para uso autólogo ou alogênico em humanos, sendo que (a) tenha sido submetido a manipulação extensa; e/ou (b) desempenhe no receptor função distinta da desempenhada no doador;

XXIII - produto de terapia gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico.

Os avanços em biotecnologia trouxeram uma nova perspectiva para produtos inovadores que utilizam o potencial celular e genético, empregando técnicas de cultura celular, ciência dos materiais e tecnologia de DNA recombinante (JUNIOR; PARCA; CARVALHO, 2023).

Os PTA apresentam desafios nas áreas regulatórias, científica, de fabricação e de acesso ao mercado, que ainda impedem a concretização de todo o seu potencial (Horgan *et al.*, 2020).

Pani; Becker, (2021) ressaltam que os PTA possuem uma complexidade que os diferencia das terapias tradicionais em termos de fabricação, administração e dos benefícios de longo prazo que podem proporcionar à vida dos pacientes, à sociedade e aos sistemas de saúde. Com efeito, ao tratar a causa da doença, algumas terapias gênicas podem curá-la após uma única administração.

A aprovação dos PTA ocorre, principalmente, com base em ensaios clínicos de curto prazo, frequentemente obtidos em estudos abertos, não comparativos e com populações pequenas de pacientes com alta necessidade clínica não atendida, o que gera uma incerteza na magnitude dos benefícios, sobretudo em relação aos desfechos de eficácia e segurança a longo prazo da terapia (Ramezankhani *et al.*, 2020).

O alto custo dos produtos de terapia celular e gênica, associado à incerteza sobre sua segurança e eficácia, representa um desafio para o estabelecimento de preços acessíveis e comercialmente viáveis (Shukla *et al.*, 2019).

Os produtos de terapia celular e gênica estão estabelecendo novos patamares globais de precificação. Enquanto as estruturas usadas para avaliar medicamentos convencionais são adequadas para valorizar pequenas melhorias incrementais no benefício à saúde, a utilização dessas mesmas estruturas para avaliar terapias potencialmente revolucionárias, como os PTA é mais desafiadora (Sabatini *et al.*, 2022).

Shukla (2019) destaca que os sistemas de saúde não estão preparados para administrar o impacto no orçamento público e permitir o acesso do paciente à inovação terapêutica a estes produtos.

Segundo dados do IQVIA (2024), 68 terapias baseadas em células, genes ou RNA foram lançadas globalmente e espera-se que até 2028 outras 45 a 55 sejam lançadas.

Atualmente, o Brasil possui sete PTA com registro para comercialização aprovados pela Anvisa (Luxturna®, Zolgensma®, Kymriah®, Carvykti®, Yescarta®, Tecartus® e Roctavian®), sendo os cinco primeiros com registro de preço publicado pela CMED (Brasil, 2024a e 2024b).

O primeiro PTA aprovado pela Anvisa para comercialização no Brasil, em 06 de agosto de 2020, foi o Luxturna®. O Zolgensma®, foi o segundo produto aprovado pela agência, em 17 de agosto de 2020. Em 2022, foram aprovados os produtos Carvykti®, Kymriah® e Yescarta®, em 2023, foi registrado o Tecartus® e em 2024, o Roctavian®.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva a partir da análise documental dos processos administrativos relacionados à precificação dos PTA comercializados no Brasil (GIL, 2008, p. 28). As informações foram obtidas a partir de consultas as atas de reunião ordinária e/ou extraordinária do CTE, disponíveis no sítio eletrônico da Anvisa.

Para a revisão de literatura técnico-científica, foi realizada uma busca bibliográfica na base de dados de referência PubMed (via/Medline). Para a identificação de artigos científicos foi elaborada uma busca estruturada com os seguintes descritores relacionados ao tema de pesquisa: “*Advance Therapy Medicinal Products*” AND “*Pricing*”.

Os registros obtidos na base de dados foram importados para o Rayyan, um software online de seleção, para triagem e seleção (OUZZANI *et al.*, 2016). A partir da leitura dos resumos, os registros foram selecionados por um avaliador único. A extração de dados também foi realizada por um único avaliador, por meio da leitura na íntegra dos estudos selecionados.

As buscas foram limitadas por idioma (espanhol ou inglês) e pelo limite de tempo de 10 anos (2014 a abril de 2024). Registros adicionais foram incluídos por busca manual, através da triagem das listas de referência dos artigos incluídos.

Critérios de inclusão: foram incluídos estudos de qualquer delineamento metodológico que abordassem a precificação de medicamentos nos países relacionados na resolução CMED nº 2/2004, com enfoque nas terapias avançadas.

Critérios de exclusão: foram excluídas as publicações que abordaram exclusivamente aspectos relacionados à avaliação econômica, sob a ótica de avaliação de tecnologias em saúde, às Boas Práticas de Fabricação para a comercialização dos PTA, referentes a ensaios clínicos e os que tratavam de utilização dos PTA sob a perspectiva de pacientes. Foram excluídos também estudos que não estavam disponíveis na íntegra.

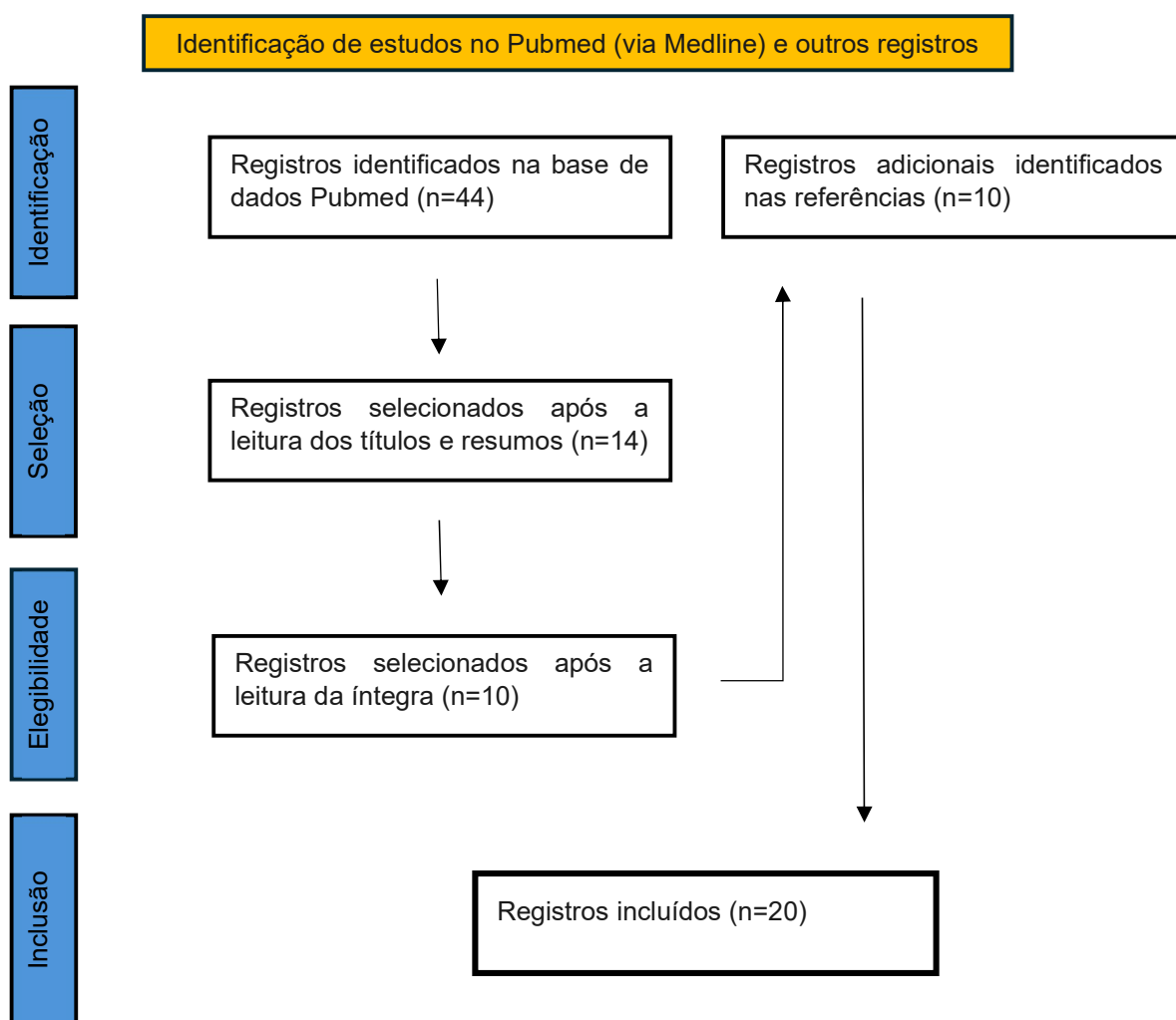
Além disso, foram consultadas as páginas web das principais autoridades regulatórias, com foco nos países utilizados pelo Brasil como referência externa de preço e que possuem registro dessas tecnologias.

Como resultado da busca realizada no Pubmed (via Medline) foram identificados 44 estudos.

Na etapa de seleção foram excluídos 30 artigos por se tratar de pesquisas sobre processo produtivo (n=4); delineamento de ensaios clínicos (n=2); avaliação de risco (n=1); evidências clínicas (n=1); análises farmacoeconômicas (n=4); avaliação de tecnologias de saúde (n= 3), registro de terapias avançadas (n=2); testes de controle de qualidade (n=1); dados de segurança e eficácia (n=2); países não selecionados (n=1); farmacovigilância (n=1) e outros não relacionados ao tema de pesquisa (n=8).

Resultaram 14 artigos para leitura na íntegra, sendo excluídos 4 deles por serem de acesso restrito. Dez (10) estudos foram adicionados a partir da triagem nas listas de referência dos artigos selecionados. Na Figura 5, encontram-se descritos a seleção dos estudos.

Figura 5 – Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: Elaboração própria com base em PAGE *et al.*, 2021.

5 RESULTADOS

Esta seção foi dividida em dois tópicos para apresentação dos resultados encontrados neste trabalho. A primeira seção aborda a descrição dos processos administrativos de precificação dos PTA comercializados no Brasil elaborados a partir da análise documental das atas de reunião do CTE. A segunda seção apresenta os resultados da revisão de literatura técnico-científica e os principais achados acerca da precificação de PTA nos países selecionados.

5.1 Processos administrativos de precificação

Este primeiro tópico descreve os achados da análise documental dos processos administrativos de precificação dos PTA referentes aos produtos Luxturna®, Zolgensma®, Kymriah®, Carvykti® e Yescarta® que foram analisados pelo CTE/CMED.

5.1.1 Luxturna®

Voretigene neparvoveque é um vetor de transferência gênica que utiliza um capsídeo de vetor viral adenoassociado sorotipo 2 (AAV2) como veículo de transporte do cDNA da proteína do epitélio pigmentado retiniano humano (hRPE65) para a retina. Fornece cópia normal do gene que codifica a proteína do epitélio pigmentado retiniano para as células da retina de pessoas com níveis reduzidos ou ausentes da proteína biologicamente ativa, com o objetivo de restaurar o ciclo visual (Anvisa, 2020).

O Luxturna® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis. Indicado para paciente pediátrico acima de 4 anos⁴⁰.

O DIP do Luxturna® foi enquadrado como caso omissa, sendo que a deliberação realizada pelo CTE/CMED, ocorreu em 04 de dezembro de 2020, conforme a Ata da 6ª Reunião Extraordinária (RE)⁴¹. O PF (ICMS 0%, Lista Negativa) apurado foi no valor de R\$ 1.930.768,81.

⁴⁰ Bula Profissional Luxturna®. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LUXTURNA>>. Acesso em: 21 mar. 2024.

⁴¹ Ata da 6ª Reunião Extraordinária do CTE/CMED. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/Atada6ReunioExtraordinria.pdf>>.

O preço apurado considerou o critério de menor preço internacional, com base nos preços das apresentações do produto nos países que compõem a lista de referência da Res. CMED nº 2/2004.

Em função das evidências científicas apresentadas pela empresa para subsidiar o pleito de preço, bem como o registro do medicamento no país, mostrarem-se pouco robustas, o CTE/CMED decidiu estabelecer um preço-teto provisório para o produto Luxturna®, permanecendo até a conclusão do cronograma previsto no Termo de Compromisso firmado pela empresa junto à Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos, da Anvisa (GSTCO/DIRE1/ANVISA).

A Novartis Biociências S.A deverá apresentar à SCMED, Relatório Técnico bianual com dados de evidência de eficácia e segurança do produto.

Por fim, a CMED poderá ajustar o preço provisório do produto Luxturna® a partir da análise dos estudos de evidência de eficácia e segurança apresentados pela empresa, limitando-se ao menor preço internacional e à existência de comparadores.

5.1.2 Zolgensma®

Onasemnogeno abeparvoveque é um medicamento especial, especificado como produto de terapia avançada, do tipo terapia gênica *in vivo* baseado em vetor do sorotipo 9 do vírus adenoassociado (AAV-9), recombinante e não replicante, contendo o gene SMN humano, controlado pelo acentuador do citomegalovírus (CMV)/promotor do híbrido da β -actina de galinha (CB) (Anvisa, 2021).

O Zolgensma® foi desenvolvido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína SMN em pacientes com AME. Quando infundido, espera-se que o vetor modificado carregue o gene terapêutico para as células nervosas alvo, permitindo a produção de quantidades suficientes de proteína. O vetor é incapaz de se replicar devido à remoção dos genes rep e cap do genoma de AAV de tipo selvagem, sendo projetado para não gerar um vírus competente de replicação por recombinação homóloga (Anvisa, 2021).

Zolgensma® é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com: (i) mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do

tipo I ou; (ii) mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2)⁴².

A deliberação do Zolgensma[®] pelo CTE/CMED ocorreu no mesmo dia do Luxturna[®], conforme a Ata da 6ª RE do CTE/CMED⁴³. Assim como no primeiro caso, o Zolgensma[®] foi classificado como caso omissivo e o PF (ICMS 0%, Lista Negativa) aprovado foi no valor de R\$ 2.878.906,14. Foram utilizados como critério o custo de tratamento, limitado ao menor preço internacional. O medicamento selecionado como comparador foi o medicamento Spiranza[®] (nusinersena).

De maneira análoga à decisão do CTE/CMED para o Luxturna[®], decidiu-se por estabelecer um preço-provisório para o Zolgensma[®], em função das evidências científicas apresentadas pela empresa serem pouco robustas.

O CTE deliberou, ainda, pela exigência à Novartis Biociências S.A para apresentação à SCMED de Relatório Técnico bienal com dados de evidência de eficácia e segurança do produto, podendo a SCMED rever o preço concedido a partir da avaliação dos dados apresentados.

5.1.3 Kymriah[®]

A tecnologia de CAR utiliza linfócitos T geneticamente modificados que expressam um receptor quimérico. Este receptor consiste em um domínio extracelular de ligação ao antígeno a domínios de sinalização intracelular específicos de células T que medeiam a ativação dessas células. Essa abordagem permite combinar as funções efectoras dos linfócitos T com a capacidade dos anticorpos de reconhecer antígenos de superfície predefinidos com alta especificidade em uma única proteína. O receptor quimérico resultante pode ativar as células T de uma forma independente do MHC, permitindo um alvo celular muito mais amplo do que o obtido com células T normais (Anvisa, 2022a).

O Kymriah[®] tem como alvo as células que expressam CD19, uma glicoproteína de membrana presente nas células B desde o desenvolvimento inicial até sua diferenciação em células plasmáticas, mas não está presente nas células-tronco

⁴² Bula Profissional Zolgensma[®]. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Zolgensma>>.

⁴³ Ata da 6ª Reunião Extraordinária do CTE/CMED. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/reunioes-CMED/cte/Atada6ReunioExtraordinria.pdf>>

sanguíneas pluripotentes e na maioria dos tecidos normais diferentes das células B. A CD19 é expressa de modo uniforme em leucemias linfoblásticas agudas pediátricas com origem em células B (Anvisa, 2022a).

As indicações terapêuticas aprovadas são para: (i) pacientes pediátricos e adultos jovens até e incluindo 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B que é refratária, em recidiva pós-transplante, ou em uma segunda ou posterior recidiva; (ii) pacientes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica⁴⁴.

Segundo ata da 5ª Reunião Ordinária (RO) do CTE/CMED⁴⁵, realizada em 26/05/2022, o Kymriah® foi classificado como Caso Omisso, pela limitação existente em relação à evidência clínica disponível no momento da análise, não sendo robusta o suficiente para definir os ganhos terapêuticos previstos na Res. CMED nº 2/2004.

O PF (ICMS 0% - Lista Negativa) aprovado foi de R\$ 1.568.208,20 (um milhão, quinhentos e sessenta e oito mil, duzentos e oito reais e vinte centavos). Os representantes do CTE/CMED decidiram pela aprovação de PF provisório. Como exigência, a empresa Novartis Biociências S/A deverá apresentar Relatório Técnico Semestral com preço das apresentações do produto nos países que compõem a lista de referência da Res. CMED nº 2/2004.

Foi deliberado pelos representantes do CTE/CMED a possibilidade da CMED, de ofício, proceder à pesquisa internacional de preços das apresentações do produto nos países que compõem a lista de referência, com vistas à atualização do preço provisório, caso o preço-teto atual da CMED esteja acima do menor preço internacional praticado entre os países elencados na Res. CMED nº 2/2004.

Deliberou-se ainda que a CMED poderá ajustar o preço provisório do produto a partir da análise dos estudos de evidência de eficácia e segurança apresentados pela empresa, limitando-se ao menor preço internacional e à existência de comparadores.

⁴⁴ Bula Profissional Kymriah®. Disponível em: <
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Kymriah>>.

⁴⁵ Ata da 5ª Reunião Ordinária do CTE/CMED. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-MED/cte/Atada5aReunioOrdinriaCTECMEDcompilada.pdf>>.

Após a análise inicial, a empresa Novartis Biociências S/A apresentou pedido de reconsideração, apreciado pelo CTE/CMED na 13ª RE, realizada em 23 de setembro de 2022⁴⁶.

De acordo com a ata de reunião, os representantes do CTE deliberaram, por unanimidade pela manutenção da classificação do produto Kymriah® como Caso Omisso, pela manutenção do critério de menor preço internacional, pela consideração do preço BIG4 (VA/EUA) e pela manutenção de preço provisório para a apresentação pleiteada até que todas as exigências com a área de registro da Anvisa fossem cumpridas.

O PF (ICMS 0% - Lista Negativa) aprovado foi de R\$ 1.633.809,67.

5.1.4 Carvykti®

Carvykti® (Ciltacabtageno autoleucel ou cilta-cel) é um medicamento especial, classificado na categoria regulatória de produto de terapia avançada, do tipo terapia gênica *ex vivo*. Este produto é uma imunoterapia autóloga de células T geneticamente modificadas direcionada ao antígeno de maturação de células B (BCMA, na sigla em inglês), sendo preparado a partir das células mononucleares do sangue periférico do paciente, que são obtidas através de procedimento padrão de leucaférese (Anvisa, 2022b).

As células mononucleares são enriquecidas com células T e geneticamente modificadas *ex vivo* por transdução com um vetor lentiviral, incompetente para replicação, para expressar um receptor quimérico de antígeno (CAR, na sigla em inglês) contendo um domínio direcionado ao anti-BCMA, que consiste em dois anticorpos de domínio único ligados ao domínio coestimulador 4-1BB e aos domínios de sinalização CD3- zeta. Essas células CAR T tem a capacidade de identificar e matar as células que expressam o receptor BCMA, que estão presentes nas células do mieloma (Anvisa, 2022b).

⁴⁶ Ata da 13ª Reunião Extraordinária do CTE/CMED. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/Atada13aReunioExtraordinriaCTECMEDCOMPILADA.pdf>>.

Carvykti® é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, que receberam anteriormente um inibidor do proteassoma, um agente imunomodulador e um anticorpo anti-CD38⁴⁷.

De acordo com a ata da 1ª RO⁴⁸, realizada no dia 09 de fevereiro de 2023, o CTE discutiu o pleito do produto, ocasião em que os representantes do Ministério da Justiça e Segurança Pública solicitaram vistas do processo.

Na 4ª RO, realizada no dia 05 de junho de 2023, a discussão foi retomada no âmbito do CTE. Em tal oportunidade, foi solicitada vista ao parecer técnico pelos representantes do Ministério da Saúde.

Posteriormente, na 7ª RO do CTE/CMED, de 04 de agosto de 2023, foi deliberado a adoção do preço internacional como modelo de precificação para o produto Carvykti®.

O PF foi definido no valor de R\$ 2.539.036,07 (dois milhões, quinhentos e trinta e nove mil, trinta e seis reais e sete centavos), sendo este provisório.

5.1.5 Yescarta®

Yescarta® é indicado para o tratamento de Linfoma de grandes células B: (i) pacientes adultos com linfoma de células B refratários à quimioimunoterapia de primeira linha ou com recidiva dentro de 12 meses da primeira linha de quimioimunoterapia e (ii) pacientes adultos com linfoma de grandes células B (LGCB) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário do mediastino de grandes células B, linfoma de células B de alto grau (LCBAG) e LDGCB surgindo de linfoma folicular e para o tratamento de pacientes adultos com linfoma folicular (LF) recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica⁴⁹.

⁴⁷ Bula Profissional Carvykti®. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CARVYKTI%C2%AE>>.

⁴⁸ Ata da 1ª Reunião Ordinária do CTE/CMED. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/Atada1aReunioOrdinriaCTECMED2023COMPILADA2.pdf>>.

⁴⁹ Bula Profissional Yescarta®. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=YESCARTA>>.

De acordo com a ata da 1ª RO⁵⁰, realizada no dia 09 de fevereiro de 2023, o CTE discutiu o pleito do produto, ocasião em que os representantes do Ministério da Justiça e Segurança Pública solicitaram vistas do processo. A discussão do pleito foi retomada na 4ª RO⁵¹, realizada no dia 19 de maio de 2023, quando foi solicitada vistas do processo pelos representantes do Ministério da Saúde. Posteriormente, na 7ª RO do CTE/CMED, ocorrida em 4 de agosto de 2023, foi deliberado pela adoção do preço internacional como modelo de precificação para o Yescarta®. O PF definido foi no valor de R\$ 1.668.989,45 (um milhão, seiscentos e sessenta e oito mil, novecentos e oitenta e nove reais e quarenta e cinco centavos).

Como ocorrido com os demais PTA já precificados, a empresa deve cumprir as obrigações de apresentar dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica perante a Anvisa.

Cabe ressaltar que o DIP do Yescarta® está pendente de julgamento de recurso no âmbito do Conselho de Ministros. O processo foi sorteado na 1ª RO do CTE/CMED, realizada em 26 de janeiro de 2024, para a relatoria do Ministério da Justiça e Segurança Pública⁵².

A tabela 1 sintetiza as principais informações acerca dos PTA precificados no Brasil.

⁵⁰ Ata da 1ª RO do CTE/CMED. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/Atada1aReunioOrdinriaCTECMED2023COMPILADA2.pdf>>.

⁵¹ Ata da 4ª RO do CTE/CMED. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/Ata4ReunioOrdinaria2023CTEcompilada2.pdf>>.

⁵² <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/Processosdistribuidosporsorteioearespectivadatadeentregaorelator.pdf>.

Tabela 1 – PTA com registro e preços aprovados no Brasil

Nome do Produto	Componente ativo	Indicação	Ano Registro	Empresa	Preço Aprovado (PF 0%)
<i>Luxturna</i>	Voretigeno neparvoveque	Pacientes adultos e pediátricos (> 4 anos) com distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 e com suficientes células retinianas viáveis	2020	Novartis Biociências S.A	R\$ 2.414.444,13
<i>Zolgensma</i>	Onasemnogeno abeparvoveque	Pacientes pediátricos abaixo de 2 anos com atrofia muscular espinhal (AME), com mutações bialélicas do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas do gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2.	2020	Novartis Biociências S.A	R\$ 7.600.207,96
<i>Kymriah</i>	Tisagenlecleucel	Pacientes pediátricos e adultos jovens (até 25 anos de idade) com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de células B, refratária ou a partir da segunda recidiva e pacientes adultos com Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB) recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de terapia sistêmica	2022	Novartis Biociências S.A	R\$ 1.756.346,30
<i>Carvykti</i>	Citacabtageno autoleucel	Tratamento de mieloma múltiplo recidivante ou refratário, que tenham anteriormente recebido um inibidor de proteassoma (PI), um agente imunomodulador (IMiD) e um anticorpo anti-CD38	2022	Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA	R\$ 2.539.036,07
<i>Yescarta</i>	Axicabtageno ciloleucel	Tratamento de Linfoma de grandes células B Pacientes adultos com linfoma recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica, incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma, linfoma primário do mediastino de grandes células B, linfoma de células B de alto grau e LDGCB surgindo de linfoma folicular: Linfoma Folicular: pacientes adultos com linfoma folicular recidivado ou refratário após duas ou mais linhas de terapia sistêmica.	2022	Gilead Sciences Farmaceutica do Brasil LTDA	R\$ 1.762.452,86

Fonte: Anvisa – Elaboração própria com base nos dados da Anvisa e CMED.

5.2 Países analisados

Os trabalhos de Hanna *et al.*, 2018; Gonçalves 2022; Jørgensen *et al.*, 2020; Jørgensen; Kefalas, 2021; Ronco *et al.*, 2021 e Rejon-Parrilla *et al.*, 2023 forneceram informações relevantes sobre os mecanismos de precificação dos PTA nos países selecionados para este estudo, que serão descritas a seguir.

5.2.1 Austrália

Na Austrália, o acesso a medicamentos ocorre por meio do *Australian Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS)⁵³ que subsidia o valor dos medicamentos pré-selecionados. Para fazer parte da lista do PBS, os fármacos devem ser aprovados pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)⁵⁴, órgão independente responsável por avaliar o fármaco por meio de análise de custo-efetividade e necessidades clínicas.

Para os medicamentos que não compõem a lista do PBS, as empresas definem os preços dos medicamentos no mercado. Entretanto, quando for solicitada a listagem no PBS, o PBAC é responsável pela avaliação do preço proposto e pode negar a inclusão na lista até que a empresa reduza o preço ou imponha restrições de uso a um determinado subgrupo de pacientes (PBAC, 2016).

Cabe ressaltar que o governo e o fabricante devem concordar formalmente sobre o preço de um produto antes de ser listado no PBS. Nos casos de medicamentos sujeitos a acordo de compartilhamento de riscos, os termos e condições dos acordos devem ser respeitados.

Conforme explica Paris (2014), cabe a *Pharmaceutical Benefits Pricing Authority* (PBPA) auxiliar o governo na negociação do preço final pelo qual um medicamento deve ser listado no PBS.

O PBPA utiliza os seguintes métodos para recomendar preços (PBPA, 2009): (i) “*cost-plus*”, que consiste em conceder uma margem sobre os custos de fabricação, geralmente de 30%; (ii) preços de referência para grupos terapêuticos semelhantes;

⁵³ Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/pbs/home>>.

⁵⁴ Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings>>.

(iii) *Weighted Average Monthly Treatment Cost* (WAMTC), aplicado apenas para determinadas classes de medicamentos.

Os preços e acordos usados para os PTA são confidenciais, entretanto no site do PBAC são publicadas as recomendações realizadas para cada produto⁵⁵. São utilizados acordos de compartilhamento de risco baseado em pagamento por performance (Rejon-Parrilla *et al.*, 2023).

5.2.2 Canadá

IVAMA-BRUMMELL; OSORIO-DE-CASTRO, 2022, explicam que os preços de medicamentos são avaliados, regulados e controlados por diversas agências. O *Patented Medicines Prices Review Board* (PMPRB) tem como objetivo evitar preços excessivos para medicamentos patenteados. A regulação inclui uma revisão científica, avaliando o nível de melhoria terapêutica de um novo medicamento patentado, e uma revisão de preço, realizada de forma contínua⁵⁶.

O PMPRB compara os preços médios de novos medicamentos patenteados com 11 países de referência (PMPRB-11)⁵⁷. Para avaliação do preço excessivo de medicamentos são considerados o grau de inovação do medicamento e a comparação do seu preço com o de outros países.

Para os medicamentos inovadores (*“breakthrough drug”*), o preço não excessivo é considerado a média do preço observado em sete países de referência, enquanto para os medicamentos não inovadores (*“non breakthrough drugs”*), o preço máximo leva em consideração o preço de medicamentos já existentes na mesma classe terapêutica (Canadá, 2022).

Importa destacar que os fabricantes devem informar ao PMPRB os preços e vendas de seus medicamentos patenteados no momento da entrada no mercado e duas vezes por ano, posteriormente, até o vencimento da patente (BONNETT; STAFINSKI; TRINDADE, 2022).

Para os PTA são utilizados acordos que consideram descontos simples (por exemplo, reembolsos iniciais), reembolsos incrementais caso um limite anual seja

⁵⁵ Disponível em: <<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>>.

⁵⁶ Disponível em: <<https://www.pmprb-cepmb.gc.ca/home>>.

⁵⁷ Austrália, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Japão, Holanda, Noruega, Espanha, Suécia e Reino Unido.

excedido e outras formas de compartilhamento de risco. Cabe destacar que estes acordos são confidenciais (Rejon-Parrilla *et al.*, 2023).

As instituições responsáveis pela coleta e análise de evidências adicionais são a Aliança Farmacêutica Pan-Canadiana (pCPA) e/ou os planos de medicamentos provinciais e territoriais. No Canadá, qualquer medicamento reembolsado pelo sistema público de saúde pode ser elegível para uma reavaliação proativa ou reativa⁵⁸.

5.2.3 Espanha

Na Espanha, a *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) realiza uma avaliação clínica de novos medicamentos. Em seguida, a *Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia*, (DGCYF) elabora uma proposta de preço. A *Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos* (CIPM) é o órgão competente para fixar os preços dos medicamentos na Espanha. Nesse sentido, o CIPM fixa o preço industrial máximo, denominado preço de venda do laboratório (PVL), sobre o qual incidem os impostos correspondentes⁵⁹.

Para a precificação são utilizados medicamentos comparadores nacionais como referência de preço quando relevante e/ou o preço reembolsado da nova terapia em outros países da União Europeia (UE).

O Ministério da Saúde espanhol utiliza o Sistema de Informação para determinação do valor terapêutico de medicamentos (VALTERMED)⁶⁰ para a coleta de evidências adicionais.

A Espanha utiliza acordos do tipo pagamento por performance, combinado com restrições na população de pacientes elegíveis, teto de gastos e acordo preço-volume (Rejon-Parrilla *et al.*, 2023).

⁵⁸ Disponível em: <<https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>>.

⁵⁹ Disponível em:

<https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/docs/20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf>.

⁶⁰ Disponível em:

<<https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/valtermed/home.htm>>.

5.2.4 Estados Unidos da América

Com a vigência do *The Inflation Reduction Act* (IRA), há autorização para que o Secretário do Departamento de Saúde e Serviços Humanos possa negociar preços diretamente com os fabricantes participantes para medicamentos selecionados com alto custo, medicamentos fonte única, sem concorrência de genéricos ou biossimilares⁶¹.

Cabe destacar que as negociações com os fabricantes participantes para o primeiro grupo de medicamentos selecionados começaram em 2023, sendo que os preços máximos negociados entrarão em vigor em 2026.

5.2.5 França

Na França, os medicamentos são avaliados e examinados pelo Comitê de Transparência (CT) da *Haute Autorité de Santé* (HAS)⁶². Na análise são considerados a eficácia clínica e segurança para conclusão sobre o benefício médico ou valor terapêutico do medicamento (Serviço Médico Rendido, SMR) e a gravidade da condição avaliada pela CT, que também avalia o benefício médico relativo do medicamento em comparação com tratamentos similares disponíveis ou medicamentos já existentes para as mesmas patologias.

O ASMR é um fator determinante para a negociação de preço com o *Comité Économique des Produits de Santé* (CEPS). Preços para terapias com melhora moderada (ASMR IV-V) são negociadas com base nos preços de comparadores nacionais, enquanto preços para terapias com melhorias substanciais no benefício clínico (ASMR I-III) são comparadas ao preço da mesma terapia com base nos preços internacionais dos seguintes países: Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido.

A França reembolsa a maioria dos PTA com descontos confidenciais no preço. Cabe destacar que o preço pode ser revisado durante todo o ciclo de vida do produto por meio de uma reavaliação de tecnologia em saúde.

⁶¹ Disponível em: <<https://aspe.hhs.gov/reports/ira-research-series-medicare-drug-price-negotiation-program>>.

⁶² Disponível em: <https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2986129/en/home>.

5.2.6 Grécia

Segundo Barbosa et al., 2022, na Grécia, a entrada de novos medicamentos no mercado pode ocorrer por quatro vias: (i) por meio do procedimento centralizado realizado pela *European Medicines Agency* (EMA), (ii) reconhecimento mútuo, (iii) procedimentos descentralizados com outros membros da UE e (iv) pelo procedimento nacional, feito pela *National Organization for Medicines* [Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (EOF)].

A precificação de novos medicamentos é baseada no referenciamento externo de preços, no qual o preço máximo é definido pela média dos três menores preços para o mesmo medicamento nos países da UE, sendo essa mesma regra aplicável a medicamentos sintéticos, biológicos e biossimilares. No caso de medicamentos órfãos, é exigido apenas dois países como referência (IVAMA-BRUMMELL; OSORIO-DE-CASTRO, 2022).

Os medicamentos genéricos são precificados pela média dos três menores preços praticados na UE ou com redução em 50% em relação ao período em que o medicamento estava sob patente. Assim, os preços máximos dos medicamentos genéricos são fixados em 65% do preço do respectivo produto de referência (Barbosa et al., 2022).

A Grécia aplica acordos confidenciais para os PTA, com o objetivo de controlar os gastos com medicamentos (Rejon-Parrilla et al., 2023).

5.2.7 Itália

O preço dos medicamentos na Itália é resultado de uma negociação entre a *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), por meio do Comitê Técnico Científico (Commissione Tecnico Scientifica, CTS) e o Comitê de Preço e Reembolso (Comitato Prezzi e Rimborso, CPR) e as empresas farmacêuticas. A negociação leva em consideração vários elementos, incluindo: (i) a relevância social da doença para a qual o medicamento é indicado; (ii) o efeito do medicamento sobre a doença (melhora substancial, melhora sintomática, etc.); (iii) utilização esperada e impacto financeiro; (iv) preços em outros países e (v) preços de medicamentos similares na Itália.

A Itália apresenta critérios específicos para avaliação de medicamentos inovadores⁶³, quais sejam: necessidade terapêutica, que considera a gravidade da doença e disponibilidade de opções de tratamento existentes; valor terapêutico adicional, que avalia o benefício clínico que o novo medicamento oferece em comparação com as opções de tratamento existentes e a qualidade da evidência, que considera a robustez dos estudos clínicos que avaliaram o novo medicamento.

Cabe ressaltar que cada um destes critérios é subdividido em níveis. Para a necessidade terapêutica, são cinco níveis: máximo, importante, moderado, escasso e ausente. Para o valor terapêutico adicional: são considerados três níveis: elevado, significativo e limitado. A qualidade das provas, por sua vez, considera três níveis: alta, moderada e baixa.

Medicamentos inovadores se beneficiam de fundos específicos e acesso imediato às listas regionais, não estando sujeitos a reduções temporárias de preço por lei (Ronco *et al.*, 2021).

Rejon-Parrilla (2023) salienta que a Itália utiliza diversos tipos de acordos para os PTA, sendo a maioria dos acordos existentes no modelo de pagamento por performance, pagos em parcelas (após o resultado), vinculados a dados individuais do paciente e com a aplicação de um desconto confidencial.

A AIFA é responsável por reavaliar o valor da terapia a partir da coleta de evidência adicionais, o que geralmente ocorre após 2 anos da assinatura do acordo ou em caso de extensão da indicação (Rejon-Parrilla, *et al.*, 2023).

5.2.8 Nova Zelândia

Na Nova Zelândia, a *Pharmaceutical Management Agency of New Zealand* (PHARMAC) é responsável pela negociação dos preços dos medicamentos utilizados no sistema de saúde pública. Cabe ressaltar que não há controle de preços para produtos farmacêuticos não reembolsáveis (RAGUPATHY; KILPATRICK; BABAR, 2015).

Segundo PHARMAC, 2017 são utilizados diversos mecanismos nas negociações de preços, tais como: licitações públicas, contratos de fornecimento

⁶³ Disponível em:

<https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Allegato1_criteri_valutazione_innovativita.pdf>

único, preços de referência, acordos de compartilhamento de riscos e promoção do uso de genéricos.

5.2.9 Portugal

Portugal regula os preços dos medicamentos para garantir um melhor acesso com sustentabilidade financeira, sendo a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, I.P.) a autoridade responsável pela precificação (IVAMA-BRUMMELL; OSORIO-DE-CASTRO, 2022).

Segundo informações extraídas do site da Infarmed⁶⁴, a regulação de preços considera dois grupos principais: genéricos e não genéricos.

Para os medicamentos não genéricos, utiliza-se a precificação por referenciamento externo com base em uma lista de países atualizada anualmente. Assim, para o ano de 2024, foram mantidos os países de referência considerados em 2023, quais sejam: Espanha, França, Itália e Eslovênia (PORTUGAL, 2024).

Por sua vez, o preço dos medicamentos genéricos é baseado em um desconto de 50% do preço de referência.

Por fim, para a definição de preços dos medicamentos destinados ao mercado hospitalar segue as seguintes regras: para os medicamentos não genéricos, os preços máximos não podem exceder o preço mais baixo em relação aos países de referência; para os genéricos, o preço deve ser, no mínimo, 30% inferior ao preço máximo do medicamento de referência com igual dosagem e forma farmacêutica.

No trabalho de Caldeira *et al.*, (2022), a autora sintetiza as regras referentes a regulação de preços em Portugal, conforme ilustra a Figura 6.

⁶⁴ Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-economica/regulamentacao-preco-medicamentos/atribuicao_precos>.

Figura 6 – Regulação de Preços em Portugal

Medicamentos abrangidos pela regulação			
• Medicamentos Sujeitos à prescrição Médica • Medicamentos Não Sujeitos à prescrição Médica com co-participação		• Não-genéricos • Genéricos	
Regime de Preços Máximos (PM)		Regras e critérios de fixação/definição de PM	
Composição PVP (Preço de Venda ao Público) Mercado Ambulatorial • Preço de Venda ao Distribuidor (PVA) • Margem da Farmácia • Margem do Distribuidor • Taxa de comercialização (0,04%) • Imposto sobre Valor Agregado (IVA) (6%)	Composição PVH (Preço de Venda ao Hospital) Mercado Hospitalar SNS • Preço de Venda ao Distribuidor (PVA) • Taxa de comercialização (0,04%) • IVA (6%)	Não-genéricos • Referenciamento externo de preços (ES, FR, IT, EV), atualmente em vigor. Anualmente definido • Margens máximas de comercialização: 6 escalões (por intervalos de PVA) • Abrange também os medicamentos biológicos e biossimilares • Ambulatório: Média dos preços dos países de referência • Hospitalar: Mínimo dos preços dos países de referência	Genéricos • Mercado ambulatorial: Redução de 50% /25% do preço do medicamento referência • Mercado hospitalar: Redução de 30% do preço do medicamento referência

Fonte: CALDEIRA et al., 2022.

6 DISCUSSÃO

A disponibilização dos PTA no mercado tem exigido das autoridades regulatórias de todos os países mecanismos inovadores para precificação. Em decorrência das suas especificidades, os modelos atuais de precificação podem não ser adequados para precificar essas terapias.

Drago *et al.* (2021) destaca que a maioria dos órgãos reguladores reaproveita políticas e estruturas já existentes para os medicamentos para atender às necessidades dos PTA. No caso da precificação, verifica-se que não há uma regulação específica nos países pesquisados.

No caso do Brasil, a Res. CMED nº 2/2004 que baliza a precificação dos medicamentos foi editada há vinte anos e pode não refletir a evolução tecnológica do mercado farmacêutico, como os produtos de terapias avançadas.

Os PTA registrados no Brasil já precificados foram classificados como caso omissos por não se enquadrarem nas categorias previstas na legislação, principalmente devido à dificuldade de se obter evidências de ganhos terapêuticos em comparação com os medicamentos já existentes.

Assim, o parâmetro utilizado para a precificação destes produtos foi o menor preço internacional em todos os casos, sendo os preços apurados concedidos de forma provisória.

Dada a condição de provisoriedade, é importante registrar que o CTE/CMED definiu que o preço estabelecido poderá ser revisto, inclusive para sua redução, pela SCMED/ANVISA nas seguintes situações, não excludentes:

- (i) sempre que o medicamento entrar em algum país constante da cesta de países da CMED;
- (ii) de ofício, quando houver revisão de preços em algum país da cesta da CMED ou caso o preço-teto atual CMED esteja acima do menor preço internacional praticado entre tais países;
- (iii) quando nova metodologia de precificação for estabelecida e devidamente regulamentada pela CMED; ou
- (iv) a partir da análise dos estudos de evidência de eficácia e segurança a serem apresentados pelas empresas no contexto do Termo de Compromisso firmados na concessão do registro sanitário dos produtos.

Alinhada a discussão acerca da provisoriedade dos preços, Gonçalves (2021), aponta que devido à natureza e incertezas associadas aos PTA, as decisões de preço devem permitir alterações, tanto para cima quanto para baixo, à medida que novas evidências desses produtos se tornem disponíveis.

A REP é uma das políticas de precificação mais frequentemente aplicadas para medicamentos novos. Em suma, o preço de um medicamento em um país é baseado no preço do mesmo medicamento em outros países. Cabe destacar que a escolha dos países de comparação e o método de cálculo do preço de referência impactam os preços finais (Vogler, 2018).

Dessa forma, verifica-se que este mecanismo de precificação também é adotado pelos países selecionados, assim como no Brasil, embora não seja um método específico para os PTA. Para estes medicamentos novas abordagens estão sendo utilizadas, conforme discutido adiante.

Com exceção da Nova Zelândia⁶⁵ e EUA, todos os países analisados utilizam o REP. Espanha e Portugal (para medicamentos hospitalares) utilizam o menor preço. O Canadá, Itália e Portugal (para medicamentos ambulatoriais) utilizam o preço médio, enquanto a Grécia utiliza a média dos dois preços mais baixos. A França, por sua vez, utiliza preços similares aos dos países de referência e não inferior ao menor preço (Tabela 3).

Salienta-se, ainda, que Austrália, Nova Zelândia, Canadá, Espanha, França e Itália regulam os preços de medicamentos reembolsáveis, ou seja, aqueles financiados pelo sistema público de saúde. No caso de Portugal e Grécia, a regulação de preços ocorre apenas para os medicamentos de prescrição médica (Pontes, 2023).

A precificação e o reembolso ou incorporação de medicamentos são competências nacionais em todos os países. A precificação refere-se à regulação dos preços dos medicamentos, enquanto o reembolso (ou incorporação) refere-se à cobertura das despesas farmacêuticas pelos pagadores públicos (Vogler, 2022a).

No Brasil, as etapas de precificação e incorporação ocorrem em momentos distintos, ou seja, há definição de preços de medicamentos independentemente de serem incorporados ou não no Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, ressalta-se que dos PTA comercializados no Brasil, atualmente o Zolgensma® está incorporado no SUS com um acordo de desempenho, no qual o pagamento do mesmo, além de

⁶⁵ Disponível em: <<https://www.oecd.org/els/health-systems/how-pharmaceutical-systems-are-organized-in-asia-and-the-pacific-9789264291706-en.htm>>.

ter tido um desconto financeiro substancial em relação ao preço teto CMED, apresenta pagamento em parcelas, condicionadas a entrega de resultados de eficácia demonstrados nos estudos pivotais.

Na França, Itália e Espanha, os PTA seguem os mesmos processos de precificação e reembolso que os medicamentos “convencionais” (Jørgensen; Kefalas, 2015; Ronco et al., 2021).

Para lidar com as incertezas clínicas associadas aos PTA, constata-se que os países estão implementando novas abordagens para precificação, além do referenciamento externo de preços, como os modelos baseados em valor e em acordos baseados em desempenho e financeiros (Hanna *et al.*, 2018, Gonçalves, 2022 e Rejon-Parrilla, *et al.*, 2023). A Tabela 2 descreve os principais tipos de acordos que vêm sendo utilizados.

Tabela 2 – Principais tipos de acordos

Tipo de Acordo	Descrição
Acordos Financeiros	Acordos baseados em aspectos financeiros, independentes dos resultados de saúde alcançados.
Descontos	Reduções de preços (geralmente confidenciais).
Price caps e volume caps	Controlar preços ou despesa total de um medicamento específico. Podem ser implementados em nível de paciente (limitando o preço anual ou o número de cursos anuais reembolsados) ou em nível populacional (limitando o volume do produto a ser vendido anualmente – o fabricante reembolsa o custo total ou uma fração.
Acordos Preços-Volume	O preço do produto é ajustado com base nos volumes vendidos – a porcentagem de redução é pré-acordada.
Acordos Baseados em resultados de saúde	Acordos baseados na realização da nova terapia
Pagamento por desempenho	Preço ou receita vinculados ao desempenho do medicamento.
Preço específico por indicação	Vincula o preço ao desempenho do medicamento em cada indicação.
Compartilhamento de risco	A parcela do co-pagamento diminui à medida que os pacientes completam os ciclos de tratamento.
Abordagem de Preço Limite	Inclui pagamento por resultados, nos quais as metas de desempenho não cumpridas implicam reduções de preços.
Pagamentos de anuidade	Distribuir o custo do medicamento por um período mais longo, quando os parâmetros clínicos pré-acordados forem alcançados.
Cobertura com desenvolvimento de evidências	Reembolso condicional sujeito à apresentação de novas evidências clínicas.

Fonte: Adaptado de Rejon-Parrilla *et al.*, 2023.

De acordo com Vogler (2022b), um acordo é negociado após a falha de políticas de preços tradicionais em garantir preços acessíveis; em particular, quando os preços

determinados pela prática comum de referência de preço externo são considerados altos demais e inacessíveis. Outra razão para a celebração de um acordo é a incerteza sobre o desempenho de alguns medicamentos novos, que se pretende abordar por meio da coleta de dados do mundo real.

Nos países selecionados, percebe-se que houve uma variação considerável nas abordagens utilizadas por cada país, sendo adotados diversos tipos de acordos (Tabela 3). Frisa-se que o pagamento por desempenho tem sido a solução mais utilizada para as terapias inovadoras nos seguintes países: Austrália, Itália, Espanha. Ressalta-se, ainda, que nos países, como Grécia e Canadá os acordos são confidenciais.

Tabela 3 – Mecanismos de preços utilizados nos países analisados

País	Referenciamento Externo	Tipo de Acordo
Austrália	Sim	Pagamento por desempenho/Desconto
Brasil	Sim (9 países + país de origem)	Não utilizado na etapa de precificação
Canadá	Sim (11 países)	Confidencial
Espanha	Sim (3 países)	Pagamento por desempenho
EUA	Não	Acordos financeiros
França	Sim (4 países)	Desconto
Grécia	Sim (27 países da UE)	Confidencial
Itália	Sim (27 países da UE)	Pagamento por desempenho, Desconto, Pagamento por desempenho parcelado
Nova Zelândia	Não	Acordos compartilhamento de riscos
Portugal	Sim (Espanha, França, Itália e Eslovênia)	Acordos financeiros

Fonte: Elaboração própria com base nos dados de Rejon-Parrilla *et al.*, 2023 e Farias, 2021.

É importante ressaltar que cada modelo apresenta vantagens e limitações específicos que precisam ser avaliados, considerando o contexto local e as características da terapia.

Além disso, a precificação de PTA varia significativamente entre os países, impulsionada por diferentes sistemas de saúde, valores socioeconômicos e políticas regulatórias. Entretanto, não há um consenso a respeito da melhor maneira para precificá-los.

Segundo Pani (2021), dada a natureza heterogênea e inovadora destes produtos, é improvável haver uma solução única e universal aplicável na definição de preços.

Isso significa que uma combinação de diferentes modelos pode ser necessária para enfrentar os desafios regulatórios que envolvem o processo de precificação das terapias inovadoras. Compete aos formuladores de políticas selecionar a política mais adequada ou uma combinação de políticas, alinhadas aos objetivos políticos pretendidos (por exemplo, acesso precoce a novas terapias, recompensa pela inovação, acesso equitativo, concorrência) e ao tipo de medicamento (WHO, 2020).

Nessa toada, Gonçalves (2022) ressalta que um preço justo será aquele que garanta uma recompensa adequada e socialmente aceita para os desenvolvedores de inovações disruptivas, ao mesmo tempo em que garanta o acesso a preços acessíveis aos melhores tratamentos possíveis para todos os pacientes.

Vogler, (2022b) destaca que a maioria dos países europeus optaram por celebrar acordos de entrada gerenciada com o fabricante com descontos confidenciais para tornar acessíveis medicamentos novos com preços altos e/ou gerenciar a incerteza sobre sua eficácia.

Outro aspecto relevante a ser destacado quanto aos mecanismos de precificação nos diferentes países é a discussão em relação à falta de transparência e assimetria de informação.

Nessa linha, Gonçalves (2022) e Vogler (2018) apontam que “os preços reais” muitas vezes são desconhecidos, tendo em vista que os acordos vigentes são negociados confidencialmente.

De maneira análoga, Xie (2018) frisa a importância de estabelecer mecanismos de regulação de preços transparente para controlar os preços dos medicamentos. Além disso, reforça a necessidade de se alcançar um equilíbrio aceitável entre acessibilidade e incentivo à inovação de medicamentos.

Ressalta-se que nenhum artigo apresentou uma definição de metodologia com critérios objetivos e diferenciados para a precificação de PTA. Nos países analisados,

há predominância de acordos para gerenciar e compartilhar o risco, além da utilização da prática de descontos confidenciais.

A questão é que estabelecer critérios objetivos, diferenciados e justos para a fixação de preços, sobretudo para os PTA, é bastante complexo, o que exige discussões com os envolvidos na temática de regulação de preços. Assim, é fundamental fomentar o debate acerca do estabelecimento de requisitos para a precificação de PTA para aumentar o acesso a estas terapias inovadoras para contribuir para o desenvolvimento de soluções mais justas e sustentáveis.

Nesta perspectiva, cabe destacar que no planejamento estratégico do CTE/CMED referente a 2024, foram definidos Projetos Regulatórios prioritários⁶⁶. Dentre os referidos projetos, consta os temas: atualização da Res. CMED nº 2/2004 e terapias avançadas. O objetivo é promover discussões técnicas que possam contribuir para o aprimoramento das normas de regulação do mercado farmacêutico e o desenvolvimento de metodologia para a precificação dos PTA.

A definição de critérios regulatórios para a precificação dos PTA pode contribuir para a harmonização regulatória nos países, o que tende a uma convergência no alinhamento das regras de preços. Isso poderia mitigar as barreiras à entrada e agilizar o acesso ao mercado dos PTA (Drago, *et al.* 2021).

Entretanto, o desenvolvimento de diretrizes envolve um processo lento e meticuloso das autoridades regulatórias, o que dificulta a adaptação das estruturas já existentes e/ou a proposição e implementação de novos arcabouços. O fato é que os marcos regulatórios para precificação precisarão evoluir para lidar com a natureza única das terapias gênicas e acompanhar a evolução de novos produtos.

⁶⁶ Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/reunioes-CMED/cte/planejamento-estrategico>>.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias celulares e gênicas surgiram como uma nova e promissora modalidade terapêutica com potencial de cura para doenças raras e/ou com alta necessidade médica não atendida. No entanto, os preços elevados e as particularidades destes produtos representam desafios inéditos para todos os envolvidos: fabricantes, autoridades regulatórias e agências de avaliação de tecnologias.

Esses desafios emergem do fato de que essas terapias muitas vezes carecem de evidências suficientes para comprovar benefícios clínicos a longo prazo, sobretudo na etapa de lançamento destes produtos no mercado, quando os dados disponíveis são ainda mais escassos.

A precificação de PTA é um desafio complexo que exige soluções inovadoras e colaborativas. Ao abordar os desafios regulatórios e implementar soluções eficazes, os governos, as agências regulatórias, a indústria farmacêutica e outros *stakeholders* podem garantir o acesso equitativo a PTA de alta qualidade, a preços justos e sustentáveis, beneficiando pacientes em todo o mundo.

Diante disso, novas soluções de precificação estão ganhando força como alternativas viáveis para superar essas dificuldades, como os acordos firmados pelos países analisados e a utilização de descontos confidenciais nos preços. Entretanto, é difícil estabelecer qual é o preço ideal para estas terapias.

À medida que o número de tecnologias complexas aumenta, a urgência por novos métodos e políticas para orientar a tomada de decisão em mecanismos para a precificação se torna ainda maior.

Observa-se que a proposição de soluções inovadoras traz consigo um novo conjunto de obstáculos de implementação, tanto para os fabricantes, quanto para os reguladores.

É provável que a ausência de novas abordagens ou adaptação das estruturas existentes, possa impactar no acesso dos PTA aos pacientes ou até mesmo implicarem na sua retirada do mercado.

Importante destacar que uma limitação deste trabalho é a disponibilidade de dados no domínio público para permitir comparações completas entre as formas de precificação dos PTA utilizadas nos países pesquisados.

Ademais, ressalta-se que a quantidade de países analisados neste trabalho é limitada, tendo em vista que foram utilizados apenas os países usados pelo Brasil como REP.

Recomenda-se ampliar a relação de países avaliados e de preferência com características similares as do Brasil, em termos de população, dados socioeconômicos e tipos de sistema de saúde, para que seja possível estabelecer as melhores práticas regulatórias de precificação.

8 REFERÊNCIAS

ANVISA. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada Luxturna® (voretigene neparvoveque). 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-luxturna.pdf>>.

ANVISA. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). V1. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-zolgensma-diagramada.pdf>>.

ANVISA. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada Kymriah® (tisagenlecleucel). 2022a. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/carta-de-aprovacao-kymriah.pdf>>.

ANVISA. Carta de Aprovação de Produto de Terapia Avançada Carvykti® (ciltacabtageno autoleucel). 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/cartas-de-aprovacao/CartadeAprovaoCarvykti.pdf>>.

ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Secretaria Executiva. Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2022. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2023.

BARBOSA, M. M. et al. Regulatory intelligence of health technologies in Greece. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 1, p. 789, 25 mar. 2022.

BONNETT, C.; STAFINSKI, T.; TRINDADE, E. Medicines pricing and reimbursement in Canada. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 811, 18 jun. 2022.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Produtos Registrados. 2024a Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/produtos-registrados>>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 505, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Diário Oficial da União.

Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos – Março/2024b. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/preços>>.

_____. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Secretaria Executiva. Resolução nº 2, de 5 de março de 2004. Aprova os critérios para definição dos preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7 da Lei n. 10.742, de 6 de outubro de 2003. Diário Oficial da União, 2004.

_____. Decreto nº 4.766, de 26 de junho de 2003. Regulamenta a criação, as competências e o funcionamento da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

_____. Lei n. 10.742, de 6 de outubro de 2003. Define normas de regulação para o setor farmacêutico, cria a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED e altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2003.

BRASIL. Resolução nº 3, de 29 de julho de 2003. Regimento Interno da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Diário Oficial da União.

CALDEIRA, S. et al. Avaliação de Tecnologias de Saúde em Portugal: políticas de saúde, metodologias e desafios emergentes. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 3, p. 861, 30 set. 2022.

CANADÁ, Canadian patented drug prices: Gauging the change in reference countries, 2022.

DIAS, L. L. S. *et al.* Regulação contemporânea de preços de medicamentos no Brasil - uma análise crítica. **Saúde em Debate**, v. 43, n. 121, p. 543-558, 2019.

DRAGO, D. et al. Global regulatory progress in delivering on the promise of gene therapies for unmet medical needs. **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**, v. 21, p. 524–529, jun. 2021.

FARIAS, M. B.; PINTO, M. F. T. Critérios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada. **J Bras Econ Saúde**, v. 13, n. 3, p. 322-37, 2021.

GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 6ª ed. São Paulo: Editora Atlas, 2008.

GONÇALVES, E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions. **The European Journal of Health Economics**, v. 23, n. 2, p. 155–163, mar. 2022.

GRONDE, T. V. D.; UYL-DE GROOT, C. A.; PIETERS, T. Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: A systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0182613, 16 ago. 2017.

HANNA, E. et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. **Health Policy**, v. 122, n. 3, p. 217–229, mar. 2018.

HORGAN, D. et al. Propelling Healthcare with Advanced Therapy Medicinal Products: A Policy Discussion. **Biomedicine Hub**, v. 5, n. 3, p. 1–23, 3 dez. 2020.

IQVIA global use of medicines 2024 outlook to 2028. Institute Report. January 2024.

IVAMA-BRUMMELL, A. M.; OSORIO-DE-CASTRO, C. S. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies: lessons learnt and perspectives for Brazil. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 4, p. 897, 27 dez. 2022.

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, n. 1, p. 1715536, 1 jan. 2020.

JØRGENSEN, J.; KEFALAS, P. The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA. **Regenerative Medicine**, v. 16, n. 4, p. 405–422, abr. 2021.

JØRGENSEN, J.; KEFALAS, P. Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets. **Journal of Market Access & Health Policy**, v. 3, n. 1, p. 29321, jan. 2015.

JUNIOR, J. B. S.; PARCA, R. M.; CARVALHO, A. B. Advanced Therapy Products in Brazil: Regulatory Aspects. Em: GALLI, M. C. (Ed.). **Regulatory Aspects of Gene**

Therapy and Cell Therapy Products: A Global Perspective. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 117–133.

MONTE, Rafaela Guerra. Regulação jurídica e econômica do mercado de medicamentos: fundamento, desafios e impactos regulatórios. 2019. Dissertação (Mestrado em Direito do Centro de Ciências Jurídicas) - Faculdade de Direito do Recife da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, dez. 2016.

OECD; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **How Pharmaceutical Systems are organized in Asia and the Pacific.** [s.l.] OECD, 2018.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n71, 29 mar. 2021.

PANI, L.; BECKER, K. New Models for the Evaluation of Specialized Medicinal Products: Beyond Conventional Health Technology Assessment and Pricing. **Clinical Drug Investigation**, v. 41, n. 6, p. 529–537, jun. 2021.

PARIS, V; Belloni A. **Value in pharmaceutical pricing country profile Australia.** Paris, France: OECD; 2014.

PBAC (2016). “Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”, Version 5.0, September 2016.

PBPA (2009). “Policies, Procedures and Methods Used in the Recommendations for Pricing of Pharmaceutical Products”, Pharmaceutical Benefits Pricing Authority,

PHARMAC (2017). Operating Policies and Procedures of Pharmac.

PONTES, M. A.; LEITE, S. N. Análise das políticas de preço de entrada de medicamentos em países utilizados pelo Brasil como referência externa. **Revista de Direito Setorial e Regulatório**, v. 9, nº 2, p. 73-91, outubro de 2023.

PORTUGAL. Saúde. Portaria nº 39-C, de 2 de fevereiro de 2024. Procede à definição dos países de referência a considerar em 2024, para a autorização dos preços dos novos medicamentos e para efeitos de revisão anual de preços dos

medicamentos adquiridos pelos estabelecimentos e serviços do SNS e dos medicamentos dispensados no âmbito do mercado de ambulatório, bem como mantém para o ano de 2024 critérios excepcionais a aplicar no regime de revisão de preços. Diário da República, 2024.

RAGUPATHY, R.; KILPATRICK, K.; BABAR, Z.-U.-D. Pharmaceutical Pricing in New Zealand. Em: BABAR, Z.-U.-D. (Ed.). **Pharmaceutical Prices in the 21st Century**. Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 189–207.

RAMEZANKHANI, R. et al. Two Decades of Global Progress in Authorized Advanced Therapy Medicinal Products: An Emerging Revolution in Therapeutic Strategies. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 547653, 17 dez. 2020.

REJON-PARRILLA, J. C. et al. Pricing and reimbursement mechanisms for advanced therapy medicinal products in 20 countries. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1199500, 28 nov. 2023.

RONCO, V. et al. Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, v. 14, n. 1, p. 30, dez. 2021.

SABATINI, M. T.; XIA, T.; CHALMERS, M. Pricing and Market Access Challenges in the Era of One-Time Administration Cell and Gene Therapies. **Pharmaceutical Medicine**, v. 36, n. 5, p. 265–274, out. 2022.

SEOANE-VAZQUEZ, E.; SHUKLA, V.; RODRIGUEZ-MONGUIO, R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. **EMBO Molecular Medicine**, v. 11, n. 3, p. e9992, mar. 2019.

SHUKLA, V. et al. The Landscape of Cellular and Gene Therapy Products: Authorization, Discontinuations, and Cost. **Human Gene Therapy Clinical Development**, v. 30, n. 3, p. 102–113, 1 set. 2019.

Vogler, S., Paris, V., Panteli, D. **Ensuring access to medicines: how to redesign pricing, reimbursement and procurement?** (2018). Disponível em: <<https://iris.who.int/handle/10665/331972>>.

VOGLER, S.; ZIMMERMANN, N. Improving medicines access in Brazil through collaboration in the PPRI network. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 677, 24 jun. 2022a.

VOGLER, S. Prices of new medicines: International analysis and policy options. **Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen**, v. 175, p. 96–102, dez. 2022b.

Wenzl, M., and Chapman, S. (2019). Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: how they work and possible improvements going forward. OECD Health Working Papers, No. 115. Disponível em: <<https://doi.org/10.1787/6e5e4c0f-en>>.

XIE, F. Highly Priced Gene Therapies: A Wake-Up Call for Early Price Regulation. **PharmacoEconomics**, v. 36, n. 8, p. 883–888, ago. 2018.

WHO. WHO Guideline on Country Pharmaceutical Pricing Policies, 2 ed. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1309649/retrieve>>.