



São Paulo, 01 de Agosto de 2022

A/C.: Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE)

REF.: Posicionamento Takeda sobre a Consulta Pública nº 41/2022

A Takeda, indústria farmacêutica com presença no Brasil há mais de 70 anos, com atuação em áreas importantes da saúde, à exemplo de doenças raras, gastroenterologia, neurociências, oncologia, terapias derivadas do plasma e vacinas, utiliza-se desse instrumento para manifestar o seu posicionamento sobre a Consulta Pública nº 41/2022, relativa ao *“Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS”*.

Antes, porém, cabe destacar que a Takeda valoriza e reconhece o Ilustre Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), pelos constantes esforços envidados na formulação, implementação e avaliação das Políticas Nacionais de Ciência e Tecnologia em Saúde, atuando fortemente no apoio à pesquisa em saúde e na assistência farmacêutica. Entendemos que os instrumentos e parâmetros para a tomada de decisão de incorporação de um tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS) devem ser adotados a partir de uma ampla discussão com toda a sociedade e partes interessadas, considerando todos os critérios e indicadores disponíveis que possam contribuir com a avaliação de tecnologias, mitigando as incertezas dos processos de incorporação e garantindo os avanços conquistados desde a criação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) pela Lei nº 12.401 em 2011.

Assim, com o objetivo de ampliar e contribuir com essa relevante discussão, a Takeda, respeitosamente, vem apresentar a sua manifestação ao relatório que sintetiza as discussões e recomendações dos membros da Conitec sobre o uso de limiares de custo-efetividade no SUS, disponibilizado em consulta pública e, conforme abaixo.

A página 4 do Relatório informa que, durante o encontro dos especialistas, *“foram apresentadas as discussões recentes sobre critérios de flexibilização dos limiares de custo-efetividade, mencionando as diferentes estratégias adotadas em outros países”*. Especificamente sobre o tópico critérios faz-se oportuno ampliar a discussão sobre a razão de custo efetividade incremental (RCEI), que é o produto de uma análise de custo efetividade que avalia a comparação de duas tecnologias em relação a efetividade e custos. A utilização de limiares de



custo efetividade se trata de uma métrica para estabelecer se determinada tecnologia é eficiente, em determinado sistema de saúde¹. Se o valor da RCEI for superior ao limiar, sugere-se que a tecnologia não é eficiente naquele contexto e, um valor inferior ao limiar, seria um sinal positivo para uma incorporação com base nesses pressupostos. Há discussões sobre o assunto da utilização de limiares de custo efetividade na tomada de decisão em ATS, a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), agência de ATS do Reino Unido é uma das poucas agências de ATS no mundo que adota um limiar explícito de 20 a 30 mil libras esterlinas por ano de vida ajustado por qualidade (do inglês, Quality-Adjusted Life Years, QALY²). Sabe-se que apesar de o limiar não se tratar do único critério para tomada de decisão, um estudo sugere que as recomendações de tecnologias com um RCEI de £40.000 por QALY ganho têm 50% de chance de serem rejeitadas pelo NICE (Dakin et al., 2014)³.

A página 6 do referido relatório informa que *“a Conitec considerava importante ter um limiar de referência, havendo concordância da maioria. A partir disso, sugeriu-se a adoção de um limiar, porém, não isolado e tampouco dominante em relação aos fatores na tomada de decisão”*. Já na página 7, o relatório apresenta a seguinte recomendação, com o consenso de 100% dos participantes *“É importante que as avaliações de incorporação de tecnologias na Conitec adotem um parâmetro de referência de custo-efetividade em suas discussões. Todavia, a custo-efetividade não deve ser um parâmetro isolado de demais fatores envolvidos na discussão”*. Especificamente sobre esses trechos, faz-se mister que a Conitec defina, justifique e apresente sobre quais outros critérios serão utilizados na avaliação de tecnologia e quais os “pesos” ou relevância que cada um teria no momento da avaliação. Afinal, as discussões que tangem as limitações de utilização de um limiar de custo efetividade específico incluem a problemática inerente ao método que gera esses resultados, estudos de análises econômicas, como os estudos de custo efetividade/ custo utilidade, os quais incluem diversos pressupostos que permeiam os modelos de incertezas. Uma das incertezas que podemos citar são as limitações de se encontrar dados exclusivos para a população brasileira, incluindo àqueles de utilidade refletidos no QALY, medida sugerida pelo documento supracitado. Além disso, a medida do QALY nem sempre é aplicável para todas as doenças e subgrupos específicos (como idosos, condições sem potencial curativo ou de fim de vida).

Uma preocupação sobre o uso de limiares baseados em custo por QALY é que tal métrica não é, necessariamente, alinhada ao valor percebido pela sociedade em relação aos ganhos de desfechos de saúde. O custo por QALY também pode gerar inequidades em termos de idade e incapacidades, pois pode favorecer populações mais jovens e saudáveis que têm maior potencial de ganhos em QALY. Também, o QALY gera preocupações, pois não é totalmente centrado no



paciente, pois pode não refletir aspectos de valor importantes aos pacientes, como comodidade e impacto sobre família/cuidadores. Também, há limitações na mensuração dos pesos de utilidade que embasam a estimativa de QALYs, pois as escalas utilizadas são normalmente instrumentos genéricos que não necessariamente capturam adequadamente os atributos de qualidade de vida em condições específicas de saúde⁴.

Outro ponto que necessita maior esclarecimento, uma vez que desencadeia dúvidas no processo é a menção, na página 5 do relatório, de que *“a apresentação pontuou ainda dilemas a serem resolvidos em discussões futuras: decisões no contexto de doenças ultrarraras; atualização periódica dos parâmetros de referência de custo-efetividade; e a necessidade de discussão sobre a adoção de um limiar de impacto orçamentário”*. O fato é que a ATS tem sofrido o impacto do desenvolvimento científico, tecnológico e de inovação na saúde e das mudanças sociais contemporâneas. Com o avanço das tecnologias para saúde, novas opções terapêuticas estão emergindo, incluindo aquelas direcionadas para doenças raras e ultrarraras, e cuja eficácia e segurança são de difícil determinação quando utilizados os métodos originalmente delineados para as doenças mais prevalentes. As agências de saúde ao redor do mundo, reconhecendo as complexidades das atualidades tem debatido sobre novas formas inovadoras de avaliação das tecnologias. Recentemente o NICE publicou⁵ sua agenda para inclusão de novas metodologias capturando o valor social dessas tecnologias em saúde, como ponderação maior de benefícios clínicos em doenças graves, inclusão de evidência de mundo real, outros critérios para flexibilizar a aprovação para doenças raras e ultrarraras, afetando crianças ou quando o tratamento é inovador ou complexo.

Notadamente, as doenças raras e ultrarraras, assim como a oncologia, são um dos maiores desafios da atualidade na inovação e acesso. De acordo com a Organização Mundial de Saúde⁶, considera-se doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. No mundo, estima-se que existam entre 6.000 e 8.000 tipos diferentes de doenças raras. Atualmente, existem 36 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PDCTS) do Ministério da Saúde de doenças raras⁷, que orientam médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e demais profissionais de saúde sobre como realizar o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação dos pacientes, bem como a assistência farmacêutica no SUS. Assim, faz-se oportuna a discussão desse tema no momento. Postergar a discussão ou tomá-la isoladamente ou futuramente poderia impactar nas vitórias conquistadas para os pacientes até o momento e gerar dúvidas sobre o processo e os critérios utilizados.



A avaliação de valor em Oncologia e a aplicação de QALYs nesta área terapêutica pode ser desafiador. Os estudos clínicos em oncologia, em sua maioria, avaliam a eficácia das intervenções através do desfecho de sobrevida livre de progressão (SLP), enquanto sobrevida global (SG) é necessária para estimar QALY. A possibilidade de *cross over* no desenho do estudo, que é uma consideração ética na condução dos estudos clínicos em oncologia, e cada vez mais frequente nessa área terapêutica, também interfere na mensuração da SG da tecnologia sendo investigada. O uso de escalas genéricas para mensurar desfechos reportados pelos pacientes e qualidade de vida relacionada a saúde não é sensível o suficiente no contexto do câncer e o ganho de QALY estimado não reflete com precisão a experiência do paciente oncológico. Nos últimos anos, discussões sobre a definição de “valor em saúde” sugerem que o conceito de valor deve ser mensurado para além do QALY⁸⁹.

A Conitec tem exercido papel relevante e de destaque no assessoramento do Ministério da Saúde nas tomadas de decisão sobre incorporação de tecnologias em saúde e na publicação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Apesar de não utilizar um limiar de custo-efetividade na tomada de decisão, em inúmeras avaliações e recomendações, esse ponto é discutido e destacado nos relatórios técnicos. Considerando-se as 31 tecnologias avaliadas pela Conitec entre janeiro e junho de 2022, as análises de custo efetividade foram consideradas em 24 recomendações, sendo que em 10 foi recomendada a incorporação. Nesse contexto, há uma grande variação na razão de custo efetividade incremental (RCEI) e no caso de se considerar critérios únicos como àqueles pautadas em um limiar de custo efetividade de 1 PIB/per capita, apenas metade das tecnologias (5 em 10) estariam incorporadas no SUS sob a premissa da sugestão do documento objeto dessa consulta pública (Tabela 1). Três tecnologias, todas para doenças raras, tinham um limiar acima de 3 PIB per capita (Mínimo: 6,2 milhões e Máximo: 75 milhões). Sabe-se que países que utilizam limiares de custo efetividade, apesar de incluir outros parâmetros na avaliação, se pautam por essas análises no processo de tomada de decisão.

Tabela 1: Tecnologias com estudo de custo efetividade e incorporadas pela Conitec de janeiro a junho de 2022.

Tecnologia	Indicação	Data	Valor RCEI/AVAQ	Rara
Blinatumomabe	Leucemia linfoblástica aguda (LLA) B derivada pediátrica em primeira recidiva medular de alto risco	03/06/2022	R\$ 68.469,00	Não
Sildenafil e bosentana em uso associado	hipertensão arterial pulmonar	03/06/2022	R\$ 62.541,00	Rara
Nirmatrelvir/ritonavir	Covid-19 alto risco	06/05/2022	R\$ 57,26	Não
Contraceptivos injetáveis acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg)	Mulheres em idade fértil	06/05/2022	-R\$ 131,55	Não



Better Health, Brighter Future

Alfacerliponase	Lipofuscinoze Ceroide Neuronal tipo 2 (CLN2)	25/04/2022	R\$ 6.280.237,00	Rara
Baricitinibe	Covid-19 hospitalizado	01/04/2022	R\$ 1.909,00	Não
Teste de provocação oral (TPO)	Diagnóstico e monitoramento de pacientes até 24 meses com alergia à proteína do leite de vaca (APLV)	01/04/2022	R\$ 1.272,00	Não
Teste de elastase pancreática fecal	pacientes com dúvida diagnóstica de insuficiência pancreática exócrina em pacientes com fibrose cística	17/03/2022	Dominante	Rara
Risdiplam	Atrofia muscular espinhal (AME) tipo I	14/03/2022	R\$ 5.094.220,37	Rara
Risdiplam	Arofia muscular espinhal (AME) tipo II e III	14/03/2022	R\$ 75.938.549,34	Rara

Tabela 2: Tecnologias com estudo de custo efetividade e não incorporadas pela Conitec de janeiro a junho de 2022.

Tecnologia	Indicação	Data	Valor RCEI/AVAQ	Rara
Tezacaftor-ivacaftor	Fibrose cística com 12 anos de idade ou mais e mutações específicas	01/06/2022	R\$ 1.745.304,41	Rara
Vacina pneumocócica 23-valente	Imunização de idosos com 60 anos ou mais	01/06/2022	R\$ 22.370,00	Não
Hastes telescópicas	Correção de deformidades e prevenção de fraturas em crianças e adolescentes em fase de crescimento com osteogênese imperfeita	25/03/2022	R\$ 12.990,00	Rara
Riociguate	Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica inoperável, persistente ou recorrente após tratamento cirúrgico	14/03/2022	R\$ 365.409,00	Rara
Golimumabe	Retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais	15/03/2022	R\$ 93.468,16	Não
Lenalidomida	Terapia de manutenção em pacientes com mieloma múltiplo submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas	14/03/2022	R\$ 772.226,66	Não
Daratumumabe em monoterapia ou associado à terapia antineoplásica	Controle do mieloma múltiplo recidivado ou refratário	14/03/2022	R\$ 802.813,73	Não
Lenalidomida	Mieloma múltiplo ineligíveis ao transplante de células-tronco hematopoiéticas	14/03/2022	R\$ 482.008,72	Não

Oito medicamentos foram submetidos com estudos de custo efetividade e não incorporados pela Conitec, dos quais 75% apresentaram RCEI acima do limiar de um PIB/per capita. Esses dados revelam que a definição de um limiar de custo-efetividade como parâmetro para a tomada de decisão não significará aprimoramento do processo e melhoria de acesso ao paciente. Cumpre informar que diversas dessas tecnologias foram incorporadas por países que possuem limiares explicitamente definidos por agências de ATS consolidadas e de referência para o país e que adotam limiares de custo efetividade explícitos, à exemplo do NICE, no Reino Unido. Esses argumentos e dados mostram que a definição explícita de parâmetros, independentemente de quais sejam, devem ser muito bem debatidos pela sociedade, para que o resultado não represente um retrocesso nas conquistas obtidas até aqui.

Outro elemento que deve ser considerado na discussão e que não é amplamente debatido no Painel Delphi e no relatório é que, no Brasil, apesar do impacto orçamentário que pode incorrer na incorporação de tecnologias para doenças raras, o Ministério da Saúde e as Secretarias de



Saúde das 27 unidades da federação enfrentam o desafio de conceder acesso aos pacientes que acionam a justiça. Assim, a incorporação centralizada, com a definição de critérios claros e transparentes, envolvendo negociação de preços pode também resultar na redução de gastos indiretos que acontecem com judicialização. Sabe-se que os gastos por via judicial representam aproximadamente 90% do custo total¹⁰, sendo que parcela significativa dos medicamentos mais judicializados integram a cesta de doenças raras e ultrarraras.

Programas específicos de financiamento e acesso expandido estão sendo estruturados em outros países, com condições diferenciadas para doenças raras, ultrarraras e oncologia, por exemplo. No contexto brasileiro, a discussão das questões de gestão são amplamente impactadas pelo desafiador sub-financiamento do SUS, e a possível restrição com base em um limiar de custo efetividade poderá comprometer o princípio da equidade no SUS, visto que reduzirá o acesso da população à terapias inovadoras.

Além disso, considera-se que a adoção de processos deliberativos mais ampliados, baseados em evidências inseridas em estruturas de avaliação de valor, poderia ser um importante passo para as agências de ATS aperfeiçoarem a legitimidade de suas decisões e definição de prioridades. Projetos de pesquisa interdisciplinares, com inclusão de áreas das ciências humanas e sociais, poderiam desenvolver propostas para a melhor forma de implementação desses processos em contextos de decisão específicos^{11 12}. Iniciativas como as de “inovação responsável”, em desenvolvimento na União Europeia, podem apoiar e serem apoiadas pelas agências de ATS¹³. Existe a necessidade do estabelecimento de processos deliberativos e participativos inovadores para que seja possível sair do seu lugar e buscar novas formas de compreender a ciência, a tecnologia e a inovação em saúde e garantir que a perspectiva do bem público seja mantida.

Nesse sentido, formas diferentes de pensar as evidências têm sido sugeridas - um exemplo são as abordagens baseadas em análise de decisão de multicritérios (*multicriteria decision analysis* - MCDA). Acredita-se que o MCDA - ao identificar, coletar e organizar a informação necessária para aqueles que fazem o julgamento durante o processo deliberativo, explicitando os critérios usados, sua importância relativa e seu impacto nos processos de decisão^{14 15} pode melhorar a transparência e a consistência das decisões sobre o valor da tecnologia¹⁶. Contudo, sua implementação tem sido inadequada e sujeita a críticas, por ignorar os custos de oportunidade e não seguir as diretrizes de boas práticas, podendo levar a uma alocação insatisfatória dos recursos³⁴.



Na avaliação de todas as tecnologias, e especialmente nas avaliações das inovações tecnológicas (por exemplo, medicamentos para doenças raras, medicina de precisão, vacinas, dentre outras), é fundamental compreender as novas relações que têm sido estabelecidas entre a academia, o mundo tecnológico e o industrial e de como essas relações impactam os mecanismos reguladores do Estado.

Mediante o exposto, a Takeda reitera que a discussão iniciada pelo relatório *“Uso de Limiares de Custo-Efetividade nas Decisões em Saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS”*, que integra o processo de Consulta Pública 41/2022, conduzido pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS) e pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (Conitec), com a participação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), tem valor científico e, a partir de diferentes modelos, foram sugeridas hipóteses do que poderia ser utilizado como um limiar adequado ao contexto brasileiro. Entendendo o rigor das análises e notoriedade dos pesquisadores envolvidos, acreditamos ser um primeiro passo para discussão dessa temática, que é complexa, mas é notório que o documento proposto ainda precisa de aprimoramento. Assim, consciente do seu compromisso social, e com o respaldo de evidências e fontes de referências, a Takeda, respeitosamente, apresentou as informações supracitadas com o objetivo de contribuir com elementos que possam agregar à discussão.

A Takeda também reforça que uma decisão importante como essa necessita de amplo debate social, por essa razão, seria imperativo a realização de uma Audiência Pública ou um processo similar (como criação de um Grupo de Trabalho) que possa contemplar e incluir a perspectiva de vários atores sociais que envidam esforços pela manutenção e melhoria da política de saúde. Afinal, a indústria farmacêutica é parte significativa do processo e, além da importância de considerar o seu posicionamento nessa discussão, é notório o reconhecimento que a mesma tem na geração de inovações tecnológicas, que resultam em demanda de avaliações de tecnologias para a Conitec, e que impactam diretamente a vida de milhares de pacientes, familiares e cuidadores, bem como o sistema de saúde e a sociedade como um todo. A indústria farmacêutica é um setor que inclui segmentos de alta complexidade e dinamismo, tendo impacto estruturante na dinâmica do desenvolvimento nacional e, caso os parâmetros sejam implementados sem a devida discussão com o setor, poderia resultar em afastamento da inovação do país, prejudicando os pacientes, o sistema de saúde e, inclusive, os aspectos da economia brasileira.



Sendo o que nos cumpria para o momento, e na expectativa de podermos contribuir com esta importante discussão, que teve o seu início com o documento em questão, a Takeda mantém o seu compromisso de participar ativamente de debates que enderecem a jornada dos pacientes, familiares e cuidadores, respaldada por seu código de valores existente há 241 anos, que inclui Integridade, Justiça, Honestidade e Perseverança, cabendo destacar que o paciente está no centro de todas as nossas decisões.

Mediante o exposto, a Takeda permanece à disposição para contribuir com esse processo, tendo em vista os princípios de equidade, integralidade e universalidade do Sistema Único de Saúde, preservando, também, a sustentabilidade do sistema.

Fontes de Referências:

1. Drummond M.F., Sculpher M.J., Claxton K. Evaluation of Health Care Programmes. 4th ed.) Oxford University Press; Oxford, UK: 2015. Methods for the Economics.
2. Zhang, K. and Garau, M., 2020. International cost-effectiveness thresholds and modifiers for HTA decision making. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics. Available at: <https://www.ohe.org/publications/international-cost-effectiveness-thresholds-and-modifiers-hta-decision-making>
3. Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. Health Econ. 2015 Oct;24(10):1256-1271. doi: 10.1002/hec.3086. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25251336.
4. Pettitt, David & S, Raza & Smith, James. (2016). The Limitations of QALY: A Literature Review. Journal of Stem Cell Research & Therapy. 06. 10.4172/2157-7633.1000334
5. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-signals-commitment-to-greater-flexibility-in-its-evaluation-of-promising-new-health-technologies-and-making-patient-access-fairer>
6. <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educamunicacao-em-doencas-raras>
7. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doencas-raras-1#:~:text=Atualmente%2C%20existem%2036%20PDCTS%20de,a%20assist%C3%AAncia%20farmac%C3%AAutica%20no%20SUS.>
8. Garau, M., Shah, K., Mason, A.R., Wang, Q., Towse, A. and Drummond, M.F. (2010) Using QALYs in Cancer: Review of the Methodological Limitations. OHE Research Paper. Available from <https://www.ohe.org/publications/using-qalys-cancer-review-methodological-limitations>
9. Nancy J. Devlin, Paula K. Lorgelly. QALYs as a measure of value in cancer, Journal of Cancer Policy, Volume 11,2017, Pages 19-25
10. http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9714/1/TD_2547.pdf
11. Baltussen R, Jansen MPM, Bijlmakers L, Grutters J, Kluytmans A, Reuzel RP, et al. Value assessment frameworks for HTA agencies: the organization of evidence-informed deliberative processes. Value Health 2017; 20:256-60.
12. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: a scoping review and decision framework. Pharmacoeconomics 2015; 33:255-69.
13. Stilgoe J, Owen R, Macnaghten P. Developing a framework for responsible innovation. Research Policy 2013; 42:1568-80
14. Wagner M, Khoury H, Willet J, Rindress D, Goetghebeur M. Can the EVIDEM framework tackle issues raised by evaluating treatments for rare diseases: analysis of issues and policies, and context-specific adaptation. Pharmacoeconomics 2016; 34:285-301.



Better Health, Brighter Future

15. Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in health technology assessment and beyond: the advance value framework. *Soc Sci Med* 2017; 188:137-56.
16. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple criteria decision analysis for health care decision making - an introduction: report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health* 2016; 19:1-13