REVISTA DE DIREITO DA SAÚDE COMPARADO

Recebido em: 08/10/2024 Aceito em: 29/11/2024
DOI: https://doi.org/10.56242/direitodasaudecomparado;2024;3;5;55-71

# A regulação do mercado farmacêutico pela ANVISA e CMED: processos de registro, precificação e suas implicações na judicialização da saúde e na escalada de preços de medicamentos de inovação no Brasil

**Clarice Alegre Petramale**
Médica especialista em Saúde Pública e Avaliação de Tecnologias em Saúde.
1º presidente da CONITEC e participante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS Unimed-BH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

**Marcus Carvalho Borin**
Farmacêutico com mestrado em Economia da Saúde e participante do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS Unimed-BH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

**Silvana Marcia Bruschi Kelles**
Médica.
Mestre e Doutora em Saúde do adulto pela UFMG.
Coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS Unimed-BH, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

## Resumo

A regulação do mercado farmacêutico brasileiro é essencial para garantir o acesso seguro a medicamentos. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) desempenham papéis centrais no registro e precificação de medicamentos no Brasil. A ANVISA tem, sob sua responsabilidade, o registro do medicamento que atenda aos quesitos de eficácia e segurança, segundo a norma regulatória. Já a CMED é responsável pela precificação dos medicamentos, condição necessária à sua efetiva comercialização no país. A CMED dispõe de dispositivos legais para a revisão programada dos preços apenas para reajuste positivo, com base na inflação. A norma atual não prevê reajustes negativos em qualquer situação. Nesse cenário, há uma valorização contínua de medicamentos antigos o que, eleva o preço dos medicamentos novos que a eles serão comparados. O descompasso entre o registro de um novo medicamento no Brasil e a atribuição de seu preço pela CMED têm levado a um aumento da judicialização pela entrada de produtos de inovação e de elevado custo, o que intensifica a pressão sobre a CONITEC e COSAUDE para que sejam incluídos nas listas de cobertura no SUS e na ANS. Este artigo analisa o impacto das políticas de registro e precificação de medicamentos na judicialização da saúde e nos preços de inovação no Brasil. Conclui-se que a articulação entre as atividades de registro da Anvisa e precificação/comercialização pela CMED com a implementação de revisões periódicas de preços e mecanismos de reajustes negativos pela CMED é crucial para garantir o acesso equitativo a terapias inovadoras, sem comprometer a sustentabilidade dos sistemas de saúde no Brasil.

**Palavras-chave:** Regulação de medicamentos; Judicialização da saúde; ANVISA; Sustentabilidade; Precificação de medicamentos.

## Sumário

*1. Introdução. 2. A medicina personalizada e a inovação farmacêutica. 3. A regulação sanitária e a precificação de medicamentos. 4. Novas regras para o registro sanitário de medicamentos de inovação e terapias avançadas. 5. Precificação de medicamentos e terapias gênicas e celulares avançados pela CMED. 6. Regras de mercado, medicamentos novos e expansão de indicações sem correção do preço CMED. 7. Terapias avançadas são medicamentos experimentais. 8. Consequências para a sustentabilidade do SUS e da Saúde Suplementar. 9. Judicialização: sintoma de falha no Sistema. 10. Considerações finais. Referências.*

## 1 Introdução

A judicialização da saúde no Brasil começou com a epidemia do HIV/AIDS na década de 90 do século passado, visando garantir acesso a novos medicamentos de alto custo, *off label* ou indisponíveis no país. O caminho aberto pela AIDS multiplicou-se em muitas formas diferentes sendo responsável pelo crescimento exponencial do número de ações judiciais e de seus custos unitários, verificados nos últimos 30 anos.

Embora existam muitos esforços e investimentos da área da Saúde e do Judiciário no sentido de reduzir a judicialização acrítica, os resultados, no final da linha, têm sido inexpressivos. Isso porque as estratégias até hoje aplicadas não têm dado a devida importância ao ambiente da regulação sanitária de produtos de inovação no Brasil, que é fator principal na judicialização de medicamentos.

No passado, as ações de provimento de medicamentos sem registro no Brasil eram o tipo de judicialização mais agressivo para o SUS. Hoje, com a implementação do registro prioritário de medicamentos de inovação pela Anvisa, essa posição de liderança é ocupada pela judicialização de entrada de novos medicamentos, registrados na Anvisa, porém muitas vezes ainda sem preço CMED, portanto ainda sem regra de comercialização no país.

Hoje, a realidade é um número crescente de ações pleiteando medicamentos de inovação que levam à maior iniquidade no SUS, por sequestrar parte significativa e crescente dos orçamentos destinados à saúde nos três níveis de governo. São ações que dão provimento a medicamentos de uso crônico, de altíssimo custo unitário, na casa dos milhões de reais por tratamento individual/ano, registrados pela Anvisa mediante registro acelerado e prioritário e frequentemente com alta incerteza sobre seus reais benefícios e riscos.

A tendência de crescimento dessa modalidade de judicialização acompanha a oferta global e crescente de inovação em saúde, diretamente relacionada à estratégia do setor farmacêutico multinacional em lançar novos medicamentos para nichos de doenças raras e doenças oncológicas com receptores específicos, aproveitando os benefícios que a regulação sanitária oferece para esses grupos de doenças. Conduzida dessa forma, a espiral de inovação, infelizmente, é mais um fenômeno de Mercado do que um avanço na Saúde. Os benefícios e os riscos para a saúde dos pacientes têm sido incertos, na maioria das vezes.

Um estudo conduzido na Alemanha revelou que apenas um terço dos medicamentos que entraram no mercado entre 2011 e 2017 possuíam evidência clínica comprovada frente as alter-

nativas terapêuticas (Annett, 2021).

No Brasil, uma análise de 253 fármacos aprovados pela Anvisa entre 2004 e 2016 concluiu que apenas 17% deles traziam alguma "inovação terapêutica", isto é, ofereciam ganho terapêutico frente a alternativas existentes (Hoefler *et al.*, 2019).

Ainda, um estudo de Howick et al. publicado em 2022 analisou uma amostra de 2.428 avaliações feitas pela Cochrane Collaboration, a referência mundial quando se trata de medicina baseada em evidência, e identificou que mais de 90% dos tratamentos avaliados não possuíam efetividade comprovada por evidência de alta qualidade (Howick *et al.*, 2022).

## 2 A medicina personalizada e a inovação farmacêutica

O estudo do DNA e suas implicações para a saúde humana trouxeram a esperança de uma nova abordagem terapêutica para as doenças genéticas e o câncer metastático, para além dos cuidados paliativos, das medidas de reabilitação e de suporte à vida.

A nova medicina aposta na identificação de marcadores específicos para o caso dos cânceres e na identificação de defeitos no genoma humano implicados na falta ou na insuficiência de uma enzima, um hormônio ou uma proteína, ou no bloqueio de uma via metabólica disfuncional. Aplicando os métodos de engenharia genética é possível produzir anticorpos monoclonais e substitutos biológicos que são, então administrados aos doentes, em base regular, na tentativa de manter a doença incurável sob controle.

O raciocínio que se aplica razoavelmente bem às doenças monogenéticas (causadas pela alteração de um único gene), como o diabetes do tipo 1, infelizmente não funciona na maioria das doenças raras e oncológicas, decorrentes das interações de múltiplos genes ou de múltiplas vias metabólicas.

A ciência tem identificado dezenas de marcadores genéticos no câncer, como forma de avaliar grupos de melhor ou pior prognóstico e desenvolver novos medicamentos para atender a essas especificidades. Infelizmente, justamente devido às interações multifatoriais descritas acima, nem sempre os resultados são relevantes para o conjunto dos doentes.

O câncer tem sido habitualmente caracterizado e tratado com base na sua localização, no tipo de célula cancerosa presente no tumor (exames de anatomopatologia) e no grau de disseminação da doença (estadiamento). A aposta da medicina personalizada é que o mapeamento genético de um câncer de pulmão, por exemplo, poderá identificar subgrupos de doentes homogêneos, que teriam expressão de um mesmo marcador genético e, em tese, seriam candidatos a um medicamento que atuasse exatamente sobre esse defeito genético, tratando o paciente. Embora haja plausibilidade desse novo paradigma de diagnóstico e tratamento do câncer, resultados objetivos como a cura ou o aumento significativo da sobrevida global, quando ocorrem, ainda são aleatórios e imprevisíveis.

Medicamentos dirigidos a um alvo molecular têm sido lançados às centenas nas duas últimas décadas. São oncológicos e medicamentos para nichos patológicos raros, criados à luz da medicina personalizada, geralmente com substancial incerteza de benefícios e riscos. De certo temos apenas o sucesso econômico desses produtos no mercado global e nacional, alcançado às custas de promessas para pacientes fragilizados (Issa, 2015; Russell, 2018; Xu *et al.*, 2008)

## 3 A regulação sanitária e a precificação de medicamentos

A regulação do mercado farmacêutico no Brasil é fundamental para assegurar o acesso seguro a medicamentos, ao mesmo tempo em que deve proteger o Sistema de saúde do Brasil: o Sistema Único de Saúde (SUS) e a saúde suplementar.

Esse equilíbrio é mediado principalmente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que regula o registro de medicamentos no Brasil no que respeita à sua segurança, e eficácia; e pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), responsável por definir e monitorar os preços de entrada dos medicamentos e os reajustes devidos ao longo do tempo.

O papel dessas instituições torna-se ainda mais relevante diante da crescente entrada no mercado de medicamentos de inovação a preços cada vez mais altos e do aumento crescente da judicialização da saúde no país (ANVISA, 2018; Brasil, 2003).

A metodologia de precificação utilizada pela CMED é datada de 2004 e não sofreu aprimoramentos durante os últimos 20 anos. Para medicamentos de inovação baseia-se em uma cesta de preços internacionais e leva em consideração fatores como o tamanho da população elegível, a existência de alternativas terapêuticas e o caráter inovador da tecnologia. Contudo, a ausência de mecanismos para a revisão de preços (revisão negativa) – em situações em que novas indicações são adicionadas ou novas alternativas terapêuticas surgem – tem gerado um impacto financeiro significativo tanto para o SUS quanto para os planos de saúde (Brasil, 2003; OECD, 2008).

A judicialização da saúde, por sua vez, vem se tornando um fenômeno cada vez mais frequente no Brasil, especialmente em relação ao acesso a medicamentos de inovação e alto custo. Decisões judiciais que determinam a obrigatoriedade do fornecimento de medicamentos, muitas vezes o fazem sem levar em conta as incertezas de benefícios e riscos, os critérios de custo-efetividade e impacto orçamentário, e impõem uma pressão adicional ao sistema de saúde, comprometendo sua sustentabilidade (Catanhede; Lisboa; Souza, 2016; Massuda *et al.*, 2018).

A judicialização é um caminho sem obstáculos. Não há exigência de comprovação científica da certeza dos benefícios pretendidos, nem limites estabelecidos para o custo de uma tecnologia pleiteada pela via judicial.

A saúde brasileira sofre as consequências do choque de uma regulação avançada para o registro de medicamentos de inovação, nos moldes dos países desenvolvidos produtores dessas tecnologias, com a regulação defasada da CMED, e aplicadas num país em desenvolvimento com importantes restrições de orçamento e importantes demandas básicas de saúde pública ainda não atendidas.

## 4 Novas regras para o registro sanitário de medicamentos de inovação e terapias avançadas

A ANVISA a partir do final de 2014, passou a promover um rápido processo de facilitação do registro de medicamentos inovadores no Brasil, basicamente 1) aceitando estudos preliminares de fase 1, fase 2 e resultados preliminares de estudos fase 3 não concluídos, e, 2) priorizando na fila de Registro, os medicamentos para doenças raras e oncológicas, reduzindo o tempo de

análise de mais de um ano para cerca de 6 meses.

A RDC 37/2014 foi a 1ª medida a quebrar a regulação do Registro, depois revogada em 2017, quando foram publicadas as RDC 204 e 205/2017, aperfeiçoando as novas regras. Estabelecem procedimento especial para análise de Registro e de Anuência de Pesquisa Clínica para novos medicamentos desenvolvidos em qualquer parte do mundo para tratar, diagnosticar ou prevenir doenças raras e câncer (ANVISA, 2017a, 2017b; Ministério da Saúde, 2014).

Poder-se-ia argumentar que a nova regulação da ANVISA trata de um grupo restrito de medicamentos, porém, um novo conceito de doença foi estabelecido pela medicina personalizada. A presença de diferentes marcadores genéticos em uma doença prevalente pode criar tantas doenças raras quantos são os marcadores identificados.

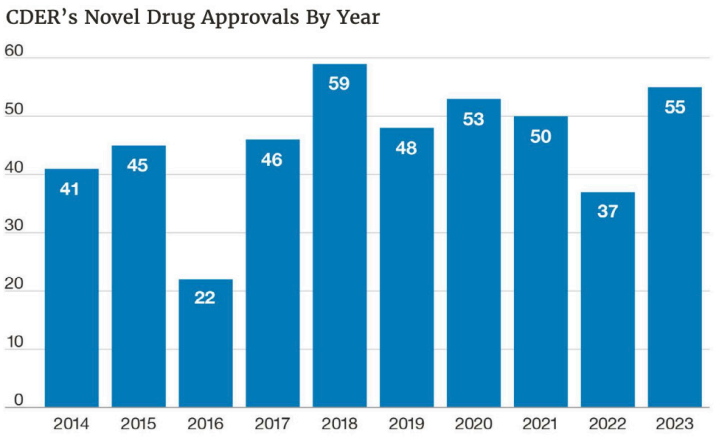
Estudos americanos confirmam que esse nicho representa mais de 40% de toda a inovação registrada anualmente pela FDA. Até 2017, a FDA já compilava mais de 450 novos medicamentos registrados para 667 indicações clínicas raras.

Segundo relatório da FDA de 2023, dos 55 novos medicamentos registrados naquele ano, 65% deles usaram um ou mais mecanismos de aceleração ou facilitação de registro. O documento mostra também que a FDA passou a ser a agência que fornece o 1o registro a um medicamento novo produzido em qualquer lugar do mundo, em 63% dos casos. Há quinze anos esse índice era de 14%. Dos 55 medicamentos novos registrados pela FDA 51% estavam indicados para uma doença rara (CDC, 2024).

Para garantir o monitoramento desses medicamentos insuficientemente estudados, e colocados de forma acelerada no mercado americano, a FDA tem autorização do governo americano para cobrar taxas adicionais dos fabricantes favorecidos.

No quadro que segue temos a quantidade de registros de novos medicamentos aprovados pelo FDA nos últimos 10 anos, em sua maioria aprovados com base em estudos preliminares e indicados para doenças raras e câncer. São 456 novos medicamentos lançados no mercado global no período.

**Figura 1- Aprovação de novos medicamentos ano a ano FDA, entre 2014 e 2023**




**Fonte:** Autores (2024)

A mesma tendência vista nos EUA se confirma no Brasil. Em 2019 realizamos um levantamento de todos os medicamentos novos registrados pela Anvisa nos anos de 2017 e 2018. A busca foi feita em janeiro de 2019, no site da Anvisa, usando as palavras-chave: medicamentos novos e medicamentos oncológicos, complementando as informações recolhidas com busca manual no site de notícias da própria Anvisa e em sites dedicados à Oncologia: Oncologia Brasil, Oncoguia e ABRALE.

Na nossa pesquisa encontramos 52 registros de medicamentos oncológicos e novas indicações e 24 registros de novos medicamentos para doenças raras. Mais da metade dos 52 registros de novos medicamentos oncológicos havidos em 2017 e 2018 foram autorizados com estudos preliminares estudos de fase I, II ou análises interinas de estudos de fase 3 em andamento. Os estudos que suportam o registro dessas 52 indicações oncológicas são, em 54% dos casos, estudos preliminares que ainda demandam confirmação de eficácia e segurança. Para esse grupo de medicamentos é temerário cogitar em incorporação, vista a alta incerteza sobre benefícios e riscos.

Avaliações de custo efetividade, pelo mesmo motivo, estão prejudicadas, e serão imprecisos os estudos de impacto orçamentário decorrente de uma suposta incorporação, em virtude de novos usos que são autorizados em sequência.

No nosso estudo, cada medicamento oncológico novo apresentou entre 1 e 4 indicações clínicas diferentes que constam em bula. Das 52 indicações registradas, o mieloma múltiplo contava com dez novas terapias aprovadas; o câncer de pulmão, com nove, demonstrando uma nova tendência de se associar tais oncológicos novos ou/e usá-los em sequência no tratamento dos cânceres metastáticos, com a óbvia desvantagem de multiplicar os custos e os riscos associados aos tratamentos, sem a correspondente ampliação dos benefícios.

Em 2024 repetimos o levantamento de registros de novos medicamentos e novos medicamentos e indicações oncológicas disponibilizadas no site da Anvisa e encontramos que nos últimos dois anos, foram registrados 81 medicamentos novos, 36 eram novos oncológicos ou novas indicações oncológicas, 45 eram medicamentos para doenças raras, AIDS e vacinas, mantendo o ritmo crescente de registro de medicamentos de inovação pela via prioritária (ANVISA, 2020).

As medidas de facilitação do registro implementadas pela ANVISA demandam esforços e recursos muito maiores da Agência para promover a necessária vigilância de tais medicamentos ainda experimentais postos no mercado brasileiro. Embora o objetivo explícito das RDC 204 e 205 seja dar acesso às pessoas com doenças raras aos novos tratamentos, eventos adversos e falhas de eficácia são esperados e merecem providências ágeis e eficazes. Até onde se sabe não há política específica da Agência para acompanhar essas terapias no pós-mercado.

## 5 Precificação de medicamentos e terapias gênicas e celulares avançados pela CMED

A Lei que criou a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) foi implementada em 2003, com o objetivo de aumentar o acesso dos brasileiros às tecnologias de saúde com garantia da sustentabilidade econômica dos sistemas de saúde do país.

No entanto, por diversas razões que não cabem no escopo deste trabalho, a regulamentação da lei nunca não foi além da área dos medicamentos. A ampliação da precificação para o mer-

cado de dispositivos médicos, por exemplo, nunca se efetivou, embora seja este um dos mercados com as maiores distorções entre os preços nacionais e internacionais, e mesmo preços praticados em diversos estados brasileiros.

Vinte anos passados e o regramento da CMED nunca foi atualizado. Assim, essa importante política pública vem perdendo eficácia ao não acompanhar a atualização do registro de medicamentos de inovação implementada pela ANVISA no período.

Ainda a ANVISA passou a considerar, para fins de registro acelerado e prioritário, não só os medicamentos, mas também as novíssimas e extremamente caras terapias gênicas e terapias celulares avançadas. A CMED não tem regramento especial para esse grupo de terapias que são individualizadas e assim requerem novas formas de pagamento, cobertura e reembolso.

A CMED atua como o órgão regulador para estabelecer preços máximos e controlar os reajustes, com base em critérios estabelecidos por normas e legislações específicas, como a Resolução CMED nº 2 de 2004 e a Lei 10.742/2003. A precificação deve se dar a partir de parâmetros técnicos, levando em consideração o valor terapêutico do medicamento, os custos envolvidos no seu desenvolvimento e a comparação com preços internacionais.

Esse processo é cada vez mais desafiador, vista a alta incerteza quanto ao valor terapêutico de medicamentos de inovação registrados pela via da prioridade, e pela ausência de preços de referência internacionais.

O processo de precificação na CMED tem início após a obtenção do registro do medicamento na ANVISA e sua publicação em DOU. O fabricante deve submeter à CMED um dossiê, contendo dados sobre eficácia, segurança do produto, seus custos de produção e preço máximo pretendido. Só com o devido preço CMED publicado é que a CONITEC pode receber uma solicitação para a sua incorporação no SUS. O mesmo ocorre no processo de incorporação na saúde suplementar, onde o preço CMED é imprescindível para o processo de avaliação ou para a inclusão automática, conforme regras do sistema.

As operações estanques em cada uma dessas instancias: ANVISA, CMED, CONITEC e MS podem tomar mais de dois anos; nesse lapso de tempo o novo medicamento só é disponível mediante judicialização. Os medicamentos registrados pela via da prioridade têm o prazo de um ano, a partir da publicação do registro, para entrarem no mercado brasileiro. Litígios relacionados aos preços pretendidos pelos fabricantes e não autorizados pela CMED podem alargar esse prazo indefinidamente ou mesmo, inviabilizar sua comercialização.

Para medicamentos de inovação, a CMED adota o modelo de Precificação por Referência Externa (PRE), comparando os preços praticados em uma cesta de nove países de referência, como Estados Unidos, França, Espanha, entre outros, A análise elege o menor preço praticado em pelo menos três desses países, garantindo que o preço no Brasil não exceda esses valores internacionais. Como essa lista nunca foi revisitada para conferir se houve alteração ao longo do tempo nos países que têm os menores preços públicos de medicamentos de inovação, a principal justificativa para a criação da CMED já não se sustenta.

Com a facilitação dos processos de registro de medicamentos de inovação pela via da prioridade, sobre o que discorremos acima, o Brasil passou a ser o 2º país a registrar um medicamento inovador, seja ele sintético, biológico ou uma terapia gênica ou celular avançada. Portanto, à época do registro, na maioria das vezes ainda não há preços internacionais nos quais se basear. Resta à CMED autorizar um preço provisório (caso Omisso), no entanto, não tem mandato para

revisá-lo proativamente quando novas informações clínicas ou econômicas estiverem disponíveis.

Além disso, a CMED deve considerar o custo de tratamento em relação às alternativas terapêuticas já disponíveis no mercado, garantindo que o novo medicamento apresente valor terapêutico justificado. Medicamentos inovadores, que trazem ganhos clínicos relevantes, podem receber precificação diferenciada, enquanto medicamentos genéricos ou similares têm seus preços regulados com base no custo de tratamento e comparações internas (Referenciamento Interno).

Por fim, a avaliação de benefícios clínicos e de segurança de um medicamento inovador registrado pela via da prioridade é um desafio de grande monta, vistas as incertezas que dificultam sua justa precificação. Do lado do fabricante, esse modelo gera litígios e pedidos de revisão; do lado dos pacientes resulta que o medicamento demore mais do que o previsto para ser comercializado e durante esse período o único acesso possível é pela judicialização e importação de produto registrado no Brasil, mas ainda não comercializado.

Uma vez estabelecido o preço CMED de entrada, não há previsão, na legislação atual, que contemple revisões periódicas do preço inicial, nem nos casos em que novas evidências sejam apresentadas, novas indicações terapêuticas sejam autorizadas para o mesmo produto ou caso surjam novos concorrentes habilitados para o mesmo nicho terapêutico. De certo, mesmo, só os reajustes anuais positivos aplicados conforme critérios que incluem a inflação (IPCA) do período (ANVISA, 2018; Brasil, 2003; Farias; Pinto, 2021).

## 6 Regras de mercado, medicamentos novos e expansão de indicações de bula sem correção do preço CMED

O mercado farmacêutico de inovação tem ganhado tração no mundo e no Brasil graças ao desenvolvimento de medicamentos para um nicho pequeno de pacientes que compartilham uma doença considerada órfã de tratamento. O esforço de pesquisa dos fabricantes e a raridade da doença justificaria, na visão das agências reguladoras de medicamentos, o custo elevado autorizado para aquele produto.

Assim, passou a ser comum que um novo medicamento ganhe seu primeiro registro para uma doença rara e receba preço CMED elevado, compatível com esse pequeno nicho. Depois, o fabricante desenvolve estudos complementares para demonstrar benefícios num leque de doenças relacionadas à primeira, ampliando a população de usuários potenciais daquele medicamento e aumentando proporcionalmente seus lucros.

Medicamentos como o pembrolizumabe que acumula mais de 30 indicações em bula e o trastuzumabe deruxtecano, foram inicialmente aprovados para o tratamento de cânceres muito específicos. Em curto espaço de tempo tiveram suas indicações estendidas para outras condições oncológicas, resultando em um aumento expressivo do número de pacientes elegíveis para esses tratamentos. Se o preço CMED não for corrigido, a ampliação das indicações gera um efeito significativo sobre o custo total dos medicamentos, tanto para o SUS quanto para a saúde suplementar. (Reis *et al.*, 2022).

A falta de revisões periódicas do preço CMED cria uma grave desconexão entre o preço inicial, definido com base em uma população limitada, e seu custo real no mercado ao longo dos

anos. Um teste simples pode ser feito em poucos minutos comparando o preço CMED 18% de um medicamento de inovação com o preço oferecido em sites de compra na internet, ou mesmo avaliando o percentual de descontos, muitas vezes superior a 70% do preço CMED, que são oferecidos à CONITEC, quando o fabricante do medicamento pleiteia sua incorporação no SUS.

## 7 Terapias avançadas são medicamentos experimentais

Depois de muita discussão sobre se estaríamos frente a um serviço de saúde ou um procedimento médico, a ANVISA finalmente decidiu seguir as orientações da FDA e da EMA e enquadrou as terapias celulares avançadas, obtidas a partir de células dos próprios pacientes, na grande categoria de medicamentos.

Seguem, portanto, a mesma regulação sanitária posta para os medicamentos inovadores para doenças raras, incluindo a aceitação de estudos preliminares de eficácia e segurança e o estabelecimento de um preço CMED que se enquadra no tipo 1 ou de inovação radical.

As terapias com células CAR-T utilizam técnicas laboratoriais avançadas para amplificar e modificar linfócitos T autólogos (do próprio paciente), visando mitigar os efeitos de alguns tipos de canceres de sangue baseados em receptores CD19. Apesar de seu enorme potencial, essas terapias trazem consigo desafios consideráveis; regulatórios, econômico-financeiros, éticos e logísticos.

As terapias avançadas são a nova aposta das farmacêuticas. Constituem um campo em rápida evolução no tratamento de doenças graves e crônicas, que pretende oferecer abordagens inovadoras para condições até então incuráveis. No momento, as opções disponíveis de terapias celulares CAR-T e terapias gênicas somam cinco produtos milionários registrados na ANVISA e indicados para o tratamento de leucemias, mieloma múltiplo, linfoma além de terapias gênicas para AME e distrofia hereditária da retina. Dos termos de compromisso e das Cartas de Aprovação com seus muitos condicionantes, incluindo vigilância de eventos adversos no período de dez anos depreendem-se os elementos que configuram tais medicamentos ainda como terapias experimentais em todo o mundo (ANVISA, 2020).

Por serem tecnologias radicalmente novas, que atuam no mecanismo de funcionamento das células humanas, estão sendo alvo de intenso monitoramento de longo prazo, para avaliar o surgimento de eventos adversos graves ou o aparecimento de novos cânceres possivelmente relacionados com as terapias.

No site da ANVISA constam 32 estudos aprovados entre 2018 e 2023 envolvendo produtos de terapias avançadas (PTA), porém sem informações sobre como um voluntário brasileiro pode participar deles (ANVISA, 2024).

No Brasil a logística para o uso seguro dessas novas terapias celulares é um grande desafio. Está previsto que a ANVISA faça o monitoramento dos centros de aférese e infusão, serviços escolhidos e treinados pelos fabricantes para a coleta de células e a administração das terapias CAR-T. Porém, até o momento, não se tem notícia no site da Agência sobre os centros aprovados e em funcionamento no país, nem sobre os resultados das terapias CAR-T já realizadas.

As terapias avançadas estão associadas a custos extremamente elevados, em parte devido à complexidade de sua fabricação, cujas plantas fabris estão localizadas em dois países estrangei-

ros, uma nos EUA e a outra na Europa, o que obriga a que as células do paciente viajem de ida e volta àqueles centros, enquanto o paciente, em estado geralmente muito grave, espera internado em hospital de alta complexidade. Quando o medicamento finalmente chega ao hospital, o paciente pode já ter ido a óbito ou ter sua situação clínica tão agravada que a terapêutica é contraindicada.

Para os gestores do SUS e para os doentes as terapias CAR-T são ainda experimentais, dependem de logística muito exigente; um tratamento que se paga antecipadamente, sem garantias de que o medicamento chegue a tempo ou que garanta, no longo prazo, os benefícios e a segurança prometidos.

No Brasil, a questão da logística ainda é intransponível. Alguns pacientes que receberam a terapia CAR-T pela via judicial têm esperado em média 120 dias para receber o tratamento. Nos países desenvolvidos o tempo de espera entre a coleta e a administração da terapia é de menos de 30 dias. Seguramente essa demora prejudica os resultados.

A solução desse problema passará pelo desenvolvimento local de terapias CAR-T, o que está em fase de implementação na Universidade de São Paulo, nos campi da Capital e de Ribeirão Preto, com financiamento do SUS (BUTANTAN, 2023).

A questão do custo unitário da terapia CAR-T, na casa dos 2,5 milhões de reais apenas para a preparação o medicamento, explode os limites orçamentárias do SUS e da saúde suplementar. A concessão de preços provisórios pela CMED para terapias avançadas e medicamentos experimentais representa uma tentativa de introduzir esses tratamentos no mercado rapidamente, mas sem uma base sólida de evidências clínicas definitivas, o que gera incertezas quanto ao seu valor terapêutico em longo prazo.

As terapias gênicas não ficam atrás. Há cerca de 4 anos, o Zolgensma®, a 1ª terapia gênica disponível no Brasil para o tratamento da Atrofia Muscular Espinal, ocupou o noticiário como a terapia mais cara do mundo.

Agora, uma nova terapia gênica ainda mais cara se apresenta. De nome comercial Elevidys® é indicada para o tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne, outra doença rara. Em trecho de recente matéria da Folha de São Paulo, ressalta-se a incerteza dos benefícios e riscos, ao custo de 17 milhões de reais por paciente, enquanto mais de uma centena de pacientes já recorreram à justiça para recebê-lo (Lopes; Vargas; Tomazelli, 2024).

> *"O governo federal, representado pelo Ministério da Saúde e pela AGU (Advocacia-Geral da União), resiste à disponibilização do medicamento no SUS porque, além do alto custo, considera, entre outros motivos, que os estudos não demonstraram benefícios significativos na qualidade de vida dos pacientes.*
>
> *A AGU informou em nota à reportagem que é inviável financeiramente a Saúde ter que disponibilizar o remédio. A estimativa é que cerca de 1.600 pacientes se enquadram na faixa etária para o uso. Se todos receberem o tratamento, o impacto chegaria a R$ 27,2 bilhões, o que sacrificaria outras políticas públicas." (AGU)*

No cenário atual, em que os preços provisórios são mantidos por períodos prolongados sem revisões adequadas, a sustentabilidade do SUS é ameaçada a cada nova terapia ou medicamento registrado.

## 8 Consequências para a sustentabilidade do SUS e da saúde suplementar

A sustentabilidade do SUS e da saúde suplementar no Brasil tem enfrentado desafios significativos com o aumento da oferta de medicamentos de alto custo, especialmente os oncológicos e aqueles dirigidos às doenças raras.

O principal problema é a ausência de revisões periódicas de preços desses medicamentos, que, frequentemente, são introduzidos no mercado com base em evidências preliminares e, uma vez incorporados, mantêm preços elevados, mesmo quando sua eficácia em termos de custo-efetividade se torna questionável com o tempo.

A expansão das indicações para medicamentos como o pembrolizumabe e o trastuzumabe deruxtecano, por exemplo, aumenta ainda mais a pressão financeira, uma vez que essas terapias, inicialmente aprovadas para populações pequenas, acabam sendo prescritas para um número muito maior de pacientes, sem que os preços sejam ajustados para refletir essa ampliação.

Na saúde suplementar, a incorporação automática de medicamentos oncológicos de uso infusional pelos planos de saúde, conforme estabelecido pela Lei dos Planos de Saúde (Lei nº 9.656/1998), também representa um grande desafio. Por força dessa lei, medicamentos oncológicos infusionais, independentemente de sua eficácia ou relação custo-efetividade, são obrigatoriamente incluídos nos planos de saúde com preço CMED cheio, ou seja, sem descontos aplicáveis. Esse mecanismo cria um descompasso entre a necessidade de oferecer tratamentos modernos e a capacidade dos sistemas de saúde de arcar com os altos custos envolvidos.

Recentemente, com a publicação da Lei 14.454, de 21 de setembro de 2022, que alterou a Lei 9.656/1998, que regula os planos de saúde privados no Brasil, passou-se a obrigar que medicamentos e procedimentos incorporados ao SUS sejam automaticamente incluídos pela ANS no Rol de cobertura obrigatória. Assim vimos a sucessão de grande número de incorporações para doenças raras, antes não incluídos na saúde suplementar (Brasil, 2022).

Para além da oferta de medicamentos para doenças raras, a rede de saúde suplementar terá naturalmente que implementar serviços próprios ou contratar terceiros para que possam dar atenção integral a pessoas com doenças raras, o que se constituirá em enorme desafio, visto as carências de recursos humanos, como médicos geneticistas e infraestrutura necessários para o funcionamento dessa rede superespecializada no Brasil.

A demografia médica 2020 registra a existência de apenas 332 médicos especialistas em genética, 77% deles radicados em São Paulo, Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Distrito Federal (Scheffer, 2020)

A aplicação da Lei 14.454 e a falta da atualização dos processos de precificação da CMED afetam diretamente a saúde suplementar, uma vez que os custos crescentes associados a medicamentos de alto custo são repassados aos beneficiários dos planos por meio de aumentos das mensalidades.

Para o SUS, que possui um orçamento limitado e precisa priorizar a alocação de recursos, a ampliação de indicações sem revisão de preços torna inviável a incorporação de certos tratamentos, mesmo com os descontos significativos oferecidos pelos fabricantes. Em muitos casos, os medicamentos, mesmo com os descontos oferecidos, não conseguem se enquadrar nos limites de custo-efetividade exigidos pela CONITEC, o que leva à frustração dos pacientes e aumento da

judicialização.

## 9 Judicialização: sintoma de falha no sistema

A judicialização da saúde do componente inovação é um reflexo direto da falha do sistema regulatório em adaptar-se às novas realidades do mercado farmacêutico global. Quando os pacientes não conseguem acesso a medicamentos de alto custo por meio do SUS ou dos planos de saúde, eles recorrem ao judiciário para garantir o direito constitucional à saúde.

A solução para esse problema exige uma reforma urgente nas normas relacionadas ao registro, à precificação e à incorporação de medicamentos de inovação no Brasil. A ANVISA, a CMED e a CONITEC/MS são instâncias independentes, criadas para apoiar a gestão governamental da saúde da população brasileira, garantindo a sustentabilidade do sistema de saúde público e privado e o desenvolvimento do país.

Para isso deve haver entre elas articulação visando o mesmo objetivo e baseado em priorização, políticas públicas harmonizadas, incentivos, transparência de dados e monitoramento de resultados, sempre agindo eficaz e tempestivamente na reforma das práticas, quando necessário.

A ANVISA tem feito uma gestão cada vez mais harmonizada aos padrões regulatórios das agências de países desenvolvidos, porém distanciada das necessidades do país. Tem aprovado o registro de medicamentos inovadores de forma rápida e flexível, o que agrada às fabricantes multinacionais do ramo farmacêutico, porém desagrada à indústria nacional que não produz inovação radical e espera na fila ordinária para obter os registros de seus produtos.

E ANVISA mostra que mais inovação está pressionando por registros no país. Recentemente a Agência colocou em consulta publica a proposta de criar “sand box” regulatórios, como vem sendo feito no Canadá, por exemplo, para testes em vida real de produtos inovadores em fase inicial de desenvolvimento e para as quais ainda não há regulação sanitária consolidada.

Na apresentação da Consulta Publica sobre o tema, em seu texto de abertura, justifica a necessidade da criação de “sand box” regulatório dizendo da dificuldade da ANVISA em dar tratamento regulatório adequado às oportunidades de desenvolvimento, produção e comercialização de produtos e serviços inovadores submetidos à vigilância sanitária, nos casos em que o marco normativo vigente inviabiliza a obtenção de evidências para a regulação desses produtos e serviços. Informações sobre essa novíssima estratégia estão Relatório de Avaliação de Impacto Regulatório produzido pela Agência para embasar a Consulta Pública (ASREG, 2024).

É pertinente avaliar o impacto que essa estratégia teria, caso seja implementada, na judicialização de produtos e medicamentos ainda em fase mais precoce de experimentação e consequentemente dos riscos que os pacientes correriam e dos recursos orçamentários que serão subtraídos do Orçamento da Saúde para o provimento dessas ações.

A ANVISA é insuficiente em comunicação e transparência. No que tange ao registro de inovação, a população, os profissionais e gestores da saúde, os agentes do direito, precisam saber de que forma e com quais evidências os medicamentos foram registrados pela Anvisa e essa informação nem sempre é disponível ou acessível.

Para isso a Agência deve investir em sistemas e práticas que garantam aos diferentes públicos informação completa, atualizada, acessível e de fácil compreensão. É preciso divulgar o tipo

de registro autorizado; se pleno, se pela via da prioridade e nesse caso, por quanto tempo, e se há exigências de novos estudos ou resultados esperados de estudos em andamento. Ainda é preciso saber quais deles estão sendo realizados no Brasil, se aceitam voluntários e como acessá-los. Hoje a informação existente é de difícil acesso, heterogênea, incompleta, o que dificulta o levantamento e a análise de dados necessários para a melhoria do processo.

É urgente que a ANVISA equacione o paradigma da via de prioridade, que priorizando uma parte da demanda por registros e anuência a pesquisas, gera represamento da fila de registros e pesquisas de medicamentos e produtos de uso frequente, produzidos no Brasil, que sustentam a maior parte das ações do SUS, geram empregos e contribuem ativamente com o PIB nacional.

Ainda a ANVISA deve se preparar para exercer uma vigilância de pós-mercado cada vez mais exigente e para isso, além de desenvolver expertises e articulações nacionais e internacionais, deve obter fontes extras de recursos, por meio do aumento das taxas do registro prioritário, como fazem alguns países, visando garantir monitoramento de dezenas produtos inovadores e ainda em fase de comprovação de eficácia e segurança que adentram o mercado brasileiro a cada ano.

Enquanto a ANVISA abre, a duras penas, novos caminhos de regulação/experimentação para novas tecnologias de saúde, a CMED parou no tempo. Seu processo de precificação falha importantemente com os produtos de inovação radical, medicamentos inovadores e terapias gênicas e celulares avançadas. A precificação provisória em casos omissos, a demora na atribuição de preços e os litígios e recursos a instâncias superiores têm sido uma tônica que prejudica a Saúde do país.

É urgente que a CMED atualize, desde a cesta de países de referência para o preço referência de produto inovador, até criar normas e implementar as práticas que permitam revisões periódicas de preços baseadas em novas evidências clínicas e econômicas do produto, de modo que medicamentos com eficácia comprovada em uma fase inicial possam ter seus preços ajustados conforme seu uso se expande ou quando novas evidências mostrem limitações em sua eficácia.

É fundamental que a CMED introduza mecanismos para reajustes negativos, especialmente para medicamentos de alto custo, que permitam reduções de preços quando novas opções terapêuticas mais baratas ou mais eficazes se tornarem disponíveis no mercado. Ajustes positivos também são necessários em casos especiais e devem estar previstos nas normas de precificação.

Os sistemas de saúde sofrem crises recorrentes de desabastecimento de produtos importantes para a saúde publica, como penicilina, medicamentos citotóxicos para quimioterapia de canceres curáveis em crianças e adolescentes, entre outros; em parte por impossibilidade de estabelecer novas margens de lucro viáveis para a manutenção do produto de alta relevância no mercado.

Sem essas reformas, o sistema judiciário continuará a assistir a um aumento consistente e expressivo do número e dos valores das ações judiciais pleiteando uma variedade de inovações para tratar cânceres e doenças raras, que se multiplicarão a cada novo marcador genético identificado, retalhando doenças, antes prevalentes, em uma miríade de novas doenças raras. O custo das ações será cada vez mais elevado e impraticável para as famílias, para os governos, para os sistemas de saúde.

Embora as evidências sejam escassas, o apelo emocional compensará as falhas na de-

monstração de benefícios. Cada vez mais frequentes serão os argumentos da parte que sofre a ação, seja um ente público ou um plano de saúde privado, que não há evidências de justifiquem o uso do dito medicamento no caso concreto, pois essa população não foi objeto de estudos clínicos ou que os benefícios e os riscos são incertos. Cada juiz julgará segundo o seu entendimento e as sentenças se multiplicarão conflitantes, discricionárias, gerando desprestigio e perda de credibilidade da corporação.

Nesse sentido, o Supremo Tribunal Federal (STF), ao julgar assuntos como o *Tema 1234 e o Tema 6*, incorporou limites claros às responsabilidades compartilhadas pelo Estado brasileiro na aquisição e fornecimento de medicamentos pela via judicial. Compreendendo que municípios e estados, em sua maioria, não têm capacidade financeira para arcar sequer com uma ação de provimento de medicamento de inovação, na casa dos milhões de reais, traça um limite em 210 salários-mínimos para os estados e 7 salários-mínimos para os municípios, e determina que o peso maior dessas aquisições fique na esfera do governo federal. Espera-se que o governo federal, sofrendo o impacto econômico dessa nova orientação, aja de forma articulada para reformar a regulação sanitária e precificação de medicamentos e fazer frente ao tsunami de ações pleiteando novos medicamentos que só crescerá nos próximos anos (Supremo Tribunal Federal, 2024a, 2024b).

Sem essas reformas o sistema de saúde brasileiro continuará a enfrentar pressões financeiras insustentáveis, que reduzem o acesso equitativo da população a tratamentos essenciais.

Ao atualizar a legislação e garantir que as decisões de incorporação de medicamentos sejam baseadas em critérios rigorosos de custo-efetividade e impacto orçamentário, o Brasil poderá garantir que os recursos de saúde sejam alocados de maneira mais justa e eficiente, protegendo a sustentabilidade do SUS e da saúde suplementar.

## Considerações Finais

A nova regulamentação da ANVISA que facilita e dá prioridade aos registros de produtos de inovação no Brasil, modificou o ambiente regulatório do setor farmacêuticos com impactos de grande monta para a saúde coletiva e para os planos de saúde; para médicos especialistas e pacientes; para o judiciário e para a indústria farmacêutica nacional.

Parte desses impactos já se demonstrava no levantamento de novos registros de medicamentos autorizados no período de 2017 e 2018, logo que o registro pela via da prioridade foi instituído na ANVISA. Foram autorizados 24 novos medicamentos para doenças raras e 52 novos medicamentos e novas indicações oncológicas, menos da metade delas embasadas em estudos de fase 3 confirmatórios de eficácia e segurança.

Autorizar procedimento especial para registro acelerado de inovação implica na implementação de salvaguardas da saúde da população brasileira, seja pela intensificação das medidas de monitoramento e de farmacovigilância; seja pela obrigatoriedade de realização de pesquisas de pós mercado, de fase 4, patrocinadas e conduzidas pelos fabricantes com a supervisão da ANVISA Ambas as medidas exigirão da ANVISA maior esforço regulatório, comprometendo pessoal e novos recursos difíceis de conseguir em tempos de baixo crescimento econômico.

A obrigatoriedade da realização de estudos no país, condicionados ao Registro Acelerado

de novos medicamentos já é exigência de muitos países mundo afora. Na Anvisa, a imposição desse condicionante, além de favorecer a obtenção de informação útil sobre a eficácia e a segurança do produto, ainda ofereceria uma via de acesso ética e segura aos pacientes debilitados pela doença e que não podem esperar pela incorporação da tecnologia no SUS ou no Plano de Saúde e que hoje recorrem à judicialização.

A inovação em Saúde já movimenta um trilhão de dólares por ano no mundo, só com medicamentos. O lançamento de medicamentos inovadores é a base dessa indústria que cresce e se torna cada vez mais complexa, produzindo medicamentos de alta tecnologia, de altíssimo custo, difíceis de copiar, e nem sempre resultando em benefício em qualidade de vida para os pacientes.

Uma nova geração de medicamentos, as terapias gênicas e terapias celulares avançadas, já bate à nossa porta, trazendo novos desafios para a regulação sanitária e para a Saúde brasileira.

A simples prescrição e obtenção dessas terapias pela via judicial só aumenta a iniquidade na saúde, oferecendo o tratamento milionário apenas à pequena fatia da população que tem acesso à medicina especializada, tem diagnóstico confirmado e tem acompanhamento de sua doença.

A utilização dessas terapêuticas avançadas em nosso país deve se basear em ampliação de acesso a serviços especializados em doenças raras e oncológicas com profissionais especializados e aptos a diagnosticar, prestar aconselhamento genético às famílias, acompanhar os casos e tratá-los, inclusive manejando eventos adversos, promovendo a reabilitação quando possível e, suspendendo tratamentos ineficazes.

Dadas as incertezas e complexidades existentes nesse campo, os centros de doenças genéticas e oncológicas devem estar preparados para realizar pesquisas e publicar resultados aumentando o conhecimento sobre as doenças e seus tratamentos.

Pelos motivos expostos, é fácil e rápido registrar e colocar no mercado um medicamento ou produto de terapia avançada no Brasil, e, mesmo, obtê-lo pela via judicial. No entanto é enorme o desafio do SUS para abranger a medicina baseada em marcadores genéticos e oferecer com ciência e racionalidade esses novos produtos à população brasileira.

Para isso é preciso ter acesso a informação de qualidade, acessível e atualizada, que permita a elaboração de políticas publicas adequadas ao país, com seleção de prioridades e compromissos para sua implementação nos territórios. A colaboração organizada entre saúde publica e a saúde suplementar, como a que houve durante a pandemia de COVID19, pode auxiliar o SUS no atingimento desse objetivo, tornando o nosso sistema de saúde cada vez mais eficiente e relevante para a saúde de todos os brasileiros.

## Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA (Brasil). Resolução de diretoria colegiada – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017. 2017a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA (Brasil). Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017. 2017b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA (Brasil). Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2018. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA (Brasil). Novos medicamentos e indicações. Brasil: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes?b_start:int=0. Acesso em: 27 out. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA (Brasil). Lista de ensaios clínicos com produto de terapias avançadas autorizada no Brasil. Disponível em: https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNWQzMDZiMGQtMjc1NC00MDkzLWFhMjMtMmZlMWEyOTc5OTdmIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9. Acesso em: 27 out. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA (Brasil). Produtos registrados. Brasil: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas/produtos-registrados. Acesso em: 27 out. 2024.

ANNETT, S. Pharmaceutical drug development: high drug prices and the hidden role of public funding. **Biologia futura**, v. 72, n. 2, p. 129–138, 1 jun. 2021.

ASREG. Estabelecimento de modelo de Ambiente Regulatório Experimental (Sandbox Regulatório) para a Anvisa. [*S.l.*]: [*S.n.*], 2024.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003. Brasil: Presidência da República, 2003. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.742.htm. Acesso em: 2 out. 2024.

BRASIL. Presidência da República. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 14.454, de 21 de setembro de 2022. Brasil: Presidencia da República, 2022. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/lei/L14454.htm. Acesso em: 27 out. 2024.

BUTANTAN (São Paulo). Entenda 4 diferenças entre a terapia celular CAR-T para o câncer e a quimioterapia - Instituto Butantan. São Paulo: Portal do Butantan, 2023. Disponível em: https://butantan.gov.br/noticias/entenda-4-diferencas-entre-a-terapia-celular-car-t-para-o-cancer-e-a-quimioterapia. Acesso em: 27 out. 2024.

CATANHEIDE, I. D.; LISBOA, E. S.; DE SOUZA, L. E. P. F. Características da judicialização do acesso a medicamentos no Brasil: uma revisão sistemática. **Physis:** Revista de Saúde Coletiva, v. 26, n. 4, p. 1335–1356, 1 out. 2016.

CDC. Advancing health through innovation: new drug therapy approvals. [*S.l.*]: [*S.n.*], 2023.

FARIAS, M.; PINTO, M. Critérios de definição de preços de medicamentos no Brasil e em países selecionados: uma revisão comparada. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 13, n. 3, p. 322–337, dez. 2021.

HOEFLER, R. *et al.* Added therapeutic value of new drugs approved in Brazil from 2004 to 2016. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 5, p. e00070018, 23 maio 2019.

HOWICK, J. *et al.* Most healthcare interventions tested in Cochrane Reviews are not effective according to high quality evidence: a systematic review and meta-analysis. **Journal of clinical epidemiology**, v. 148, p. 160–169, 1 ago. 2022.

ISSA, A. M. 10 Years of personalizing medicine: practice and policy - page 3. [*S.l.*]: [*S.n.*], [20--?]. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/838265_3. Acesso em: 27 out. 2024.

LOPES, R.; VARGAS, M.; TOMAZELLI, I. STF medeia embate em torno de medicamento de R$ 17 milhões. **Equilíbrio e Saúde** - Folha, 21 out. 2024. Disponível em: https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2024/10/stf-abriga-tentativa-de-acordo-entre-uniao-e-farmaceutica-sobre-medicamento-de-r-17-milhoes.shtml. Acesso em: 27 out. 2024.

MASSUDA, A. *et al.* The Brazilian health system at crossroads: progress, crisis and resilience. **BMJ Global Health**, v. 3, n. 4, p. e000829, 1 jul. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC No 37, de 16 de Julho de 2014.

OECD. Pharmaceutical pricing policies in a global market. **Health Policy Studies**, 24 set. 2008.

REIS, B. B. *et al.* A strategy to improve knowledge about health policies and evidence based medicine for federal magistrates in health litigation. **Journal of Law, Medicine & Ethics**, v. 50, n. 4, p. 807–817, 8 mar. 2022.

RUSSELL, P. How routine genomic medicine "Will Change People's Lives". **Medscape**, United Kingdom, jul. 2018. Disponível em: https://www.medscape.co.uk/viewarticle/how-routine-genomic-medicine-will-change-people-s-lives-2018a1000021#vp_2. Acesso em: 27 out. 2024.

SCHEFFER, M. *et al.* **Demografia médica no Brasil 2020.** São Paulo, SP: FMUSP; CFM, 2020. p. 244.

SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL. Tema 6 - Dever do Estado de fornecer medicamento de alto custo a portador de doença grave que não possui condições financeiras para comprá-lo. Disponível em: https://portal.stf.jus.br/jurisprudenciaRepercussao/verAndamentoProcesso.asp?incidente=2565078&numeroProcesso=566471&classeProcesso=RE&numeroTema=6. Acesso em: 27 out. 2024a.

SUPREMO TRIBUNAL FEDERAL. Tema 1234 - Legitimidade passiva da União e competência da Justiça Federal, nas demandas que versem sobre fornecimento de medicamentos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, mas não padronizados no Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: https://portal.stf.jus.br/jurisprudenciaRepercussao/verAndamentoProcesso.asp?incidente=6335939&numeroProcesso=1366243&classeProcesso=RE&numeroTema=1234. Acesso em: 27 out. 2024b.

XU, L. H. *et al.* The Re-emerging concept of personalized healthcare - Page 6. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/583042_6. Acesso em: 27 out. 2024.