



Custo da medicina de precisão em um centro de referência para o tratamento de fibrose cística

Fernando Augusto Lima Marson^{1,2,3,4} 

AO EDITOR,

Estamos passando por um período emocionante de avanços científicos na assistência ao paciente. O advento da medicina de precisão nos permitiu sonhar com a capacidade de tratar um grande número de doenças em sua raiz. Na fibrose cística (FC), a recente integração da medicina de precisão na rotina de assistência ao paciente permitiu o manejo da expressão da proteína CFTR e trouxe esperança para o tratamento da doença, com melhor qualidade de vida e maior expectativa de vida.

Na FC, a medicina de precisão emprega três medicamentos aprovados pela agência norte-americana *Food and Drug Administration*: ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor), SYMDEKO® (tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor) e KALYDECO® (ivacaftor), todos eles fabricados pela Vertex Pharmaceuticals, Inc. (Boston, MA, EUA). Benefícios clínicos substanciais foram obtidos com uma nova associação medicamentosa (VX-659-tezacaftor-ivacaftor) em comparação com placebo, com mudança de 14 pontos percentuais no VEF₁ em porcentagem do previsto (VEF₁%) em indivíduos com uma mutação F508del e uma mutação de função mínima, além de uma mudança de 10 pontos percentuais no VEF₁% em indivíduos com duas mutações F508del tratados inicialmente com tezacaftor-ivacaftor e, em seguida, com tezacaftor-ivacaftor mais VX-659. Além disso, o tratamento com a associação medicamentosa tripla de VX-455-tezacaftor-ivacaftor foi testado em ensaios clínicos de fase I e II, com melhora significativa no VEF₁%.⁽¹⁻⁵⁾

Os desfechos de ensaios clínicos de FC têm sido notáveis. Embora os resultados iniciais de ensaios clínicos com medicamentos de precisão tenham demonstrado apenas uma ligeira melhora no VEF₁% (< 2-4 pontos percentuais), estudos recentes mostraram melhora significativa na qualidade de vida e expectativa de vida de pacientes com FC. No entanto, a dimensão econômica da medicina de precisão, incluindo o alto custo de desenvolvimento de medicamentos e realização de ensaios, é uma barreira ao uso e implantação de novas terapias. Desde a descoberta de uma nova molécula até a aplicação clínica de um novo medicamento, os custos envolvidos são altos. Na FC, o custo final de novos medicamentos de precisão depende do alto custo dos ensaios clínicos, de cronogramas longos, de dificuldades em recrutar participantes (porque o genótipo do *CFTR* precisa ser identificado), da capacidade limitada de pesquisa clínica, de normas rigorosas, de barreiras administrativas, da coleta e interpretação de dados e de dificuldades em

manter e monitorar a segurança. Além disso, os custos de cuidados de saúde aumentam exponencialmente quando se emprega a medicina de precisão.

Embora a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) seja responsável pela aprovação e regulamentação de medicamentos, os serviços públicos de saúde precisam de mais autorização para distribuir medicamentos gratuitamente à população. Em 2018, o governo brasileiro aprovou o primeiro medicamento de precisão para uso em pacientes com FC no Brasil. No entanto, o paciente é que deve arcar com os custos. O próximo passo seria o apoio do sistema público de saúde para que o medicamento seja fornecido gratuitamente a todos os pacientes com FC com base no genótipo do *CFTR*. No entanto, isso levanta uma questão controversa: de quanto dinheiro dispomos?

No Brasil, aproximadamente 140 pacientes em um centro de referência para o tratamento da FC estão aptos para receber tratamento com medicamento de precisão, com custo total de US\$ 40.308.420 por ano. A classificação das mutações do gene *CFTR* não foi levada em consideração porque a *Food and Drug Administration* não aprovou o uso de medicamentos de precisão para todas as mutações do *CFTR* (Tabela 1),⁽⁶⁾ e os custos foram calculados com base no mercado dos EUA a fim de fornecer uma visão geral internacional do preço do medicamento. Nem nossa instituição nem o sistema público de saúde podem arcar com custos tão altos para tratar uma única doença. Um apoio financeiro de US\$ 123.710.785,70 cobriria os custos de todos os procedimentos hospitalares, inclusive de todas as consultas médicas de rotina. Além disso, o custo do tratamento de pacientes com FC corresponde a cerca de um terço do custo total da manutenção das atividades hospitalares.

Alguns insights podem ajudar a resolver a controvérsia a respeito do custo (estimado) do tratamento de uma doença e de atribuir um preço a algo que não tem preço: a melhoria da saúde. Primeiro, um novo medicamento deve ser prescrito apenas para pacientes que realmente se beneficiarão dele, principalmente com base na resposta individual a medicamentos para FC em culturas de células nasais (de pacientes com variantes dos genes *CFTR* e modificadores).⁽⁷⁻¹⁰⁾ Segundo, todos os genótipos do *CFTR* devem ser identificados para determinar se a medicina de precisão é viável. Terceiro, o governo e a indústria farmacêutica devem discutir custos, benefícios e uma parceria para benefício mútuo. Quarto, as sociedades médicas, os pacientes e suas famílias, organizações não

1. Departamento de Genética Médica e Medicina Genômica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

3. Laboratório de Fisiologia Pulmonar, Centro de Investigação em Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas (SP) Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista (SP) Brasil.

Tabela 1. Medicamentos de precisão aprovados para uso no tratamento da fibrose cística em um centro de referência no Brasil, além de uma visão geral do hospital onde se encontra o centro de referência.^a

Medicamento ^b	n	Custo mensal/ paciente	Custo anual/ paciente	Custo anual total
ORKAMBI® ou SYMDEKO ^{bc}	57	US\$ 26.880	US\$ 322.560	US\$ 18.385.920
ORKAMBI®	76	US\$ 21.583	US\$ 259.000	US\$ 19.884.000
KALYDECO®	5	US\$ 28.675	US\$ 344.100	US\$ 1.720.500
ORKAMBI® ou KALYDECO ^{bd}	2	US\$ 21.583	US\$ 259.000	US\$ 518.000
Total				US\$ 40.308.420
Visão geral do hospital onde se encontra o centro de referência				
Apoio financeiro (universidade e sistema de saúde)		US\$ 123.710.785,70 (R\$ 460.000.000,00) ^e		
Número de leitos		419		
Número de leitos na UTI de adultos		409		
Número de leitos na UTI pediátrica		56		
Ocupação de leitos		85%		
Número de internações		14.442 por ano		
Número de especialidades		47 (580 subespecialidades)		
Número de pacientes tratados no pronto-socorro		69.573 por ano		
Número de pacientes tratados no ambulatório		373.574 por ano		
Área de cobertura		~100 cidades (~5.000.000 habitantes)		
Número de pessoas que circulam pelo hospital		~10.000 por dia		
Número de centros cirúrgicos		16		
Número de procedimentos cirúrgicos		15.509 por ano		
Número de transplantes		485 por ano ^f		
Número de prontuários médicos desde o primeiro ano de atividade		1.000.000		
Número de novos prontuários		~150 por dia		
Número de exames laboratoriais		2.529.209 por ano (mais de 300 tipos diferentes de exames)		
Número de exames radiológicos		146.375 por ano		
Número de exames de medicina nuclear		9.532 por ano		
Número de sessões de radioterapia		47.906 por ano		
Farmácia hospitalar		2.313.771 unidades de medicamentos + 843.265 frascos de soro fisiológico		
Número de bolsas de sangue usadas		6.730 por mês		
Número de luvas cirúrgicas usadas		2.500,000 por ano		
Número de termômetros usados		60 por mês		
Quantidade de água consumida		9.227 m ³ por mês		
Quantidade de oxigênio consumido		35.715 m ³ por mês		
Número de lençóis usados		2.000 por dia		

^aCom base em Pereira.⁽⁶⁾ ^bORKAMBI®: lumacaftor/ivacaftor em grânulos de 100 mg/125 mg e 150 mg/188 mg para crianças com idade ≥ 2 anos ou em comprimidos de 100 mg/125 mg e 200 mg/125 mg para crianças com idade ≥ 6 anos; SYMDEKO®: tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg e ivacaftor 75 mg para pacientes com idade ≥ 12 anos e genótipo F508del/F508del; KALYDECO®: ivacaftor 150 mg, aprovado para uso em indivíduos com idade ≥ 2 anos e pelo menos uma cópia de uma variante da classe III (E56K, G178R, S549R, K1060T, G1244E, P67L, E193K, G551D, A1067T, S1251N, R74W, L206W, G551S, G1069R, S1255P, D110E, R347H, D579G, R1070Q, D1270N, D110H, R352Q, S945L, R1070W, G1349D, R117C, A455E, S977F, F1074L, R117H, S549N, F1052V ou D1152H). Os preços dos medicamentos foram estipulados pelo fabricante (Vertex Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, EUA). ^cValores referentes ao SYMDEKO®. ^dValores referentes ao ORKAMBI®. ^eCom base na taxa de câmbio em 27/07/18 (US\$ 1,00 = R\$ 3,718). ^fNenhum transplante de pulmão foi realizado durante o período. Observação: Até o momento em que esta carta fora redigida, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ainda não havia aprovado o uso do medicamento SYMDEKO® no país. Portanto, utilizamos como critério os medicamentos aprovados pela agência norte-americana *Food and Drug Administration* e sua recomendação para o uso dos medicamentos de acordo com a idade a fim de facilitar a comparação de nossos achados com os de outros estudos.

governamentais e pesquisadores devem discutir as possibilidades da medicina de precisão, implantando políticas de adesão aos medicamentos e reduzindo os custos de terapias de longo prazo. Finalmente, a medicina de precisão deve ser empregada no tratamento de outras doenças. Por exemplo, o atalurenó é um

medicamento cujo uso no tratamento da FC foi suspenso, embora ainda seja prescrito para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne e de Becker causadas por mutações sem sentido no gene *DMD*.

A medicina de precisão nos dá esperança, e as ferramentas de edição do genoma estão sendo investigadas

para o tratamento da FC. Em longo prazo, a terapia gênica será usada como modelo de tratamento da FC.

A medicina de precisão é eficaz em relação ao custo? O investimento inicial pesado é legítimo? Qual é o custo total da inovação: desenvolver e lançar um novo medicamento e a questão moral do preço e lucro? Esta carta é uma reflexão sobre a aplicação de novas terapias (usando a FC como modelo) e seu impacto financeiro nos sistemas de saúde. Além disso, esta carta convida pacientes, sociedade civil, autoridades governamentais e a indústria farmacêutica a discutir os principais desfechos de novas terapias e marcadores, inclusive anos de vida ajustados pela qualidade.

O gene *CFTR* foi descrito como sendo a causa da FC em 1989. Desde então, sonhamos em tratar a doença em sua raiz. Fizemos um progresso notável com pesquisas sobre variabilidade fenotípica, variantes do *CFTR* e genes modificadores, e devemos continuar a pesquisar e traduzir esses achados em novos métodos diagnósticos e terapias. Embora os altos custos possam ser uma barreira, eles podem ser superados por meio da colaboração de todos os envolvidos. Acreditamos na promessa da medicina de precisão para melhorar a qualidade de vida e a expectativa de vida, e nossos esforços devem estar voltados para permitir que a medicina de precisão cumpra todas as expectativas.

REFERÊNCIAS

1. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1663-1672. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105185>
2. Rehman A, Baloch NU, Janahi IA. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1783. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1510466>
3. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017;377(21):2013-2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709846>
4. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, Horsley A, Mall MA, McKone EF, et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1599-1611. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807119>
5. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1612-1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807120>
6. Pereira SV, Ribeiro JD, Ribeiro AF, Bertuzzo CS, Marson FAL. Novel, rare and common pathogenic variants in the CFTR gene screened by high-throughput sequencing technology and predicted by *in silico* tools. *Sci Rep.* 2019;9(1):6234. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42404-6>
7. Kmit A, Marson FAL, Pereira SV, Vinagre AM, Leite GS, Servidoni MF, et al. Extent of rescue of F508del-CFTR function by VX-809 and VX-770 in human nasal epithelial cells correlates with SNP rs7512462 in SLC26A9 gene in F508del/F508del Cystic Fibrosis patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(6):1323-1331. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.01.029>
8. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2017;8:390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00390>
9. Marson FAL. Disease-modifying genetic factors in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(3):296-308. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000479>
10. de Lima Marson FA, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized Drug Therapy in Cystic Fibrosis: From Fiction to Reality. *Curr Drug Targets.* 2015;16(9):1007-1017. <https://doi.org/10.2174/1389450115666141128121118>