

6.º Simpósio de Doenças Raras: Informação para o Gestor (Brasília, 2025)

6th Symposium on Rare Diseases: Information for Managers (Brasília, 2025)

Marcos Santos, Alexandre Pagnoncelli, André Luiz Gumiero, Goldete Priszkulnik, Joao Paulo Reis Neto, Juliana Busch, Rita Ferrúa, Sergio Antonio Dias da Silveira Junior, Thaissa Daulis Perna, Wilson Follador

¹ Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM); ² Cirurgião Cardiovascular e Endovascular, Consultor da Unimed Central RS, Coordenador do CT de BEM da Federação das Unimeds do RS; ³ Unimed Central de Bens e Serviços, Unimed Anhanguera, Unimed Capivari, Gumiero Serviços Médicos; ⁴ Editora Chefe do Jornal Brasileiro de Auditoria em Saúde, Vice-Presidente da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM); ⁵ Presidente da CAPESESP; ⁶ Diretora de Previdência e Assistência da CAPESESP; ⁷ Oncologista Pediátrica / Médica Auditora; ⁸ Prevent Senior; ⁹ Gerente Médica na Audicare Master, Diretora de Marketing e Eventos da SBAM; ¹⁰ Presidente do Capítulo ISPOR Brasil.

RESUMO

Introdução: A via de Aprovação Acelerada (AA) da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA permite o acesso precoce a terapias para atender condições que ameaçam a vida, ou que não apresentam alternativas terapêuticas. Com base em estudos em fase inicial ou que avaliam desfechos substitutos, essa aprovação acelerada acarreta um risco considerável de falha, com 12,8% das indicações (43 de 336) sendo eventualmente retiradas após os ensaios clínico confirmatórios não validarem o benefício clínico. **Objetivo:** Este estudo objetivou identificar e quantificar o desalinhamento regulatório dessas retiradas dentro do sistema de saúde tripartite do Brasil (ANVISA, CONITEC e ANS). **Método:** Utilizando uma análise comparativa e transversal de bancos de dados públicos, rastreamos o status regulatório e de reembolso das 43 indicações já retiradas pela FDA entre os anos de 1996 e 2024. **Resultados:** Os resultados revelam um descompasso sistêmico: 9 (20,9%) dessas indicações permanecem ativamente aprovadas nas bulas da ANVISA. Além disso, 8 dessas 9 indicações continuam na lista de cobertura obrigatória do Rol da ANS (saúde suplementar), e 1 indicação (gefitinibe) recebeu recomendação favorável de incorporação pela CONITEC (SUS) mais de um ano após sua retirada de bula pela FDA. **Conclusão:** Essa discrepância expõe os pacientes brasileiros a terapias ineficazes e gera profundas ineficiências alocativas nos setores público e privado. Concluímos que o Brasil necessita transitar de um modelo regulatório passivo para um sistema proativo de vigilância pós-comercialização, com um mecanismo integrado de reavaliação entre ANVISA, CONITEC e ANS.

Palavras-chave: FDA; CONITEC; SUS; aprovação acelerada; incorporação de tecnologias; avaliação de tecnologias na saúde.

Recebido: 02/05/2026 Aprovado: 10/05/2026 Publicado: 09/06/2026

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados a este estudo.

Financiamento: Este trabalho não recebeu financiamento específico de agências públicas, comerciais ou sem fins lucrativos.

Autor correspondente: Marcos Santos

ABSTRACT

Introduction: The 6th Symposium on Rare Diseases for Managers, held in Brasília on October 20–21, 2025, brought together leaders from the Brazilian Society of Medical Auditing (SBAM), ISPOR Brazil, CRM-SP, AMB, supplementary health operators (Unimed, Cassi, Geap, Capesesp, Omint, Amil, Seguros Unimed, Prevent Sênior, among others), and the public sector (DENASUS and Hospital de Apoio de Brasília) to discuss the structural challenges posed by rare diseases. **Objective:** To synthesize the technical discussions and provide managers and auditors with practical guidelines integrating evidence-based medicine, economic sustainability, and therapeutic innovation. **Development:** The symposium analyzed the global epidemiological landscape (6,000 rare diseases, 400 million people, 90–95% without specific treatment); international Health Technology Assessment models (NICE, AMNOG, Australian LSDP); applications of artificial intelligence in diagnosis and therapeutic decision-making; the new CMED drug-pricing methodology and the impact of Brazil's Tax Reform; the invisible cost of the caregiver under a societal perspective; real-world evidence (TRIBUTE, ELIPSE HoFH, and L-MIND studies); precision medicine in oncology with PD-L1 biomarkers; and intelligent therapeutic sequencing in onco-hematology. **Conclusions:** Four guiding ideas frame the future of the sector: (1) predictive management is imperative in the face of reactive auditing; (2) the real cost of rare diseases is underestimated when caregivers, end-of-life care, and the diagnostic odyssey are ignored; (3) access and evidence must evolve jointly through conditional reimbursement and risk-sharing agreements; (4) equity requires the unequal allocation of resources to meet unequal needs.

Keywords: Rare diseases; healthcare auditing; supplementary health; health technology assessment; equity.

1. INTRODUÇÃO

Entre os dias 20 e 21 de outubro de 2025, realizou-se, em Brasília, o VI Simpósio de Doenças Raras para Gestores. A abertura, conduzida pelo Dr. Marcos Santos, estabeleceu o tom técnico e colaborativo do evento. Em seu discurso de abertura, o anfitrião enfatizou que o objetivo primordial do encontro não seria apenas fornecer respostas prontas, mas sim equipar os gestores presentes com os questionamentos corretos e necessários para o aprimoramento de suas atividades diárias nas operadoras e instituições de saúde. A audiência e a mesa de debates foram compostas por um corpo técnico de alta senioridade, com representatividade transversal entre os setores de saúde suplementar e público. A liderança associativa marcou presença com a diretoria da Sociedade Brasileira de Auditoria Médica (SBAM), representada por sua vice-presidente, Dra. Goldete Prizskulnik, e pelo diretor científico, Sérgio Dias. A ISPOR Brasil foi representada por seu presidente, Wilson Follador. O setor regulatório e de defesa profissional também esteve presente por meio de representantes do Conselho Regional de Medicina de São Paulo (CRM-SP) e da Associação Médica Brasileira (AMB). A representatividade das operadoras de saúde, por sua vez, foi ampla, o que evidencia a capilaridade do evento. Estiveram presentes gestores, auditores e diretores técnicos de diversas Unimed (Recife, Curitiba, Campinas, Londrina, Campo Grande, João Pessoa e Florianópolis), além da Unimed Araguaia, citada especificamente por seu serviço próprio de oncologia no Mato Grosso. O segmento de autogestão e de medicina de grupo foi representado por lideranças da Cassi, da Geap e da Capesesp. Seguradoras e medicinas de grupo foram representadas por Omint, Amil e Seguros Unimed. Também contamos com a presença de representantes de operadoras de saúde verticalizadas como Prevent Sênior, Medsenior e Novamed Goiânia.

Por fim, o setor público e a integração com o SUS foram representados por auditores do DENASUS (com destaque para a presença de um representante de Roraima) e pela gestão do Hospital de Apoio de Brasília. A organização fez questão de exaltar o Hospital de Apoio como referência nacional em cuidados paliativos, reabilitação e modelos de hospice, sublinhando a importância da integração entre alta tecnologia genética e o cuidado humanizado e paliativo na gestão de doenças raras. O evento

iniciou-se, portanto, com a premissa de unir medicina baseada em evidências, sustentabilidade econômica e inovação terapêutica.

2. ANÁLISE DO CENÁRIO GLOBAL E DESAFIOS REGULATÓRIOS EM DOENÇAS RARAS

Panorama Epidemiológico e Complexidade Clínica

O cenário atual das doenças raras apresenta uma carga epidemiológica que, quando agregada, se equipara à relevância das doenças prevalentes para as operadoras de saúde. Estima-se a existência de 6.000 doenças raras distintas afetando cerca de 400 milhões de pessoas globalmente (1). Para a auditoria em saúde, o dado mais crítico reside no fato de que 90-95% dessas condições ainda não possuem tratamento específico, uma lacuna decorrente majoritariamente de mecanismos genéticos complexos que exigem investigações e abordagens terapêuticas de alto custo e especialização (2).

O Dilema da Equidade e Benchmarking Regulatório

A discussão sobre equidade deve transcender a análise isolada do aumento de gastos, configurando-se como a garantia de que pacientes com doenças raras tenham as mesmas oportunidades de diagnóstico e tratamento que aqueles com doenças frequentes, alinhando-se à definição da OMS de atingir o potencial máximo de saúde (3). Contudo, a ausência de dados epidemiológicos robustos gera incerteza clínica e insegurança econômica, dificultando o retorno comercial e o acesso (4-6). Em resposta a este fato, observam-se, internacionalmente, estratégias agressivas e diversas de fomento, que podem servir de inspiração para a realidade brasileira: a União Europeia oferece 10 anos de exclusividade de mercado; o Japão garante o mesmo período somado a isenções fiscais em P&D(7); e os Estados Unidos, através do Orphan Drug Act e da recente Lei de Redução da Inflação (IRA – Inflation Reduction Act), mantêm incentivos fiscais e exclusões de negociação de preços para proteger a inovação(8). O Canadá, por sua vez, implementou recentemente um plano nacional com investimento bilionário visando ampliar a acessibilidade (9), para ficar em alguns dos exemplos que foram discutidos.

Modelos de Financiamento e Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS)

Diante da relação custo-efetividade desafiadora, diversos países adotaram modelos flexíveis de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). O Reino Unido, por meio do NICE, utiliza um limiar de custo-efetividade diferenciado para tecnologias altamente especializadas (HST), permitindo valores significativamente superiores ao padrão, podendo atingir até £300.000 por QALY, dependendo do ganho de saúde (10). A Alemanha, sob o framework AMNOG, flexibiliza requisitos de evidência para medicamentos órfãos com receitas anuais limitadas (abaixo de €30 milhões), assumindo um benefício adicional implícito (11). Já a Austrália mantém o "Life Saving Drugs Program" (LSDP), que garante o custeio de terapias para doenças raras que demonstram prolongamento de sobrevida, mesmo sem a comprovação de custo-efetividade nos moldes tradicionais exigidos pelo PBAC (12, 13).

Crítica Metodológica e Impacto do Diagnóstico Tardio

Um ponto de atenção crucial para gestores é a chamada "Falácia do Atirador do Texas" (Texas Sharpshooter Fallacy) na definição de desfechos clínicos. Frequentemente, observa-se que a indústria pode definir a "qualidade de vida" ou o alvo terapêutico a posteriori, com base apenas no que o medicamento consegue tratar, e não necessariamente na necessidade global prioritária do paciente. Adicionalmente, o atraso no diagnóstico permanece um gargalo financeiro e clínico, exemplificado por casos de iatrogenia em que tratamentos sintomáticos incorretos, como o uso prolongado de corticoides em condições genéticas não diagnosticadas, geram comorbidades graves e custos evitáveis ao sistema antes da identificação da etiologia correta.

¹ <https://www.cms.gov/priorities/medicare-prescription-drug-affordability/overview/medicare-drug-price-negotiation-program>

3. A REVOLUÇÃO DIGITAL E A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL COMO FERRAMENTA DE GESTÃO

A transformação digital na saúde, especificamente no campo da auditoria e da gestão de doenças raras, transcendeu o hype tecnológico e tornou-se uma necessidade operacional. A inteligência artificial (IA) e os modelos de linguagem de grande escala (LLMs) não se apresentam como substitutos do raciocínio clínico, mas como catalisadores de precisão, eficiência e capacidade analítica em larga escala. A aplicação dessas tecnologias estrutura-se em três pilares fundamentais: diagnóstico, decisão terapêutica e pesquisa de vida real.

No âmbito do diagnóstico, ferramentas de IA têm demonstrado capacidade de reduzir drasticamente a "odisseia diagnóstica" de pacientes com doenças raras, que tradicionalmente leva anos. Exemplos práticos incluem o uso de algoritmos de triagem automatizada no SUS, que aumentam a acurácia da suspeita precoce, e tecnologias de análise fenotípica facial, como a DeepGestalt (FDNA – Boston), capazes de sugerir, com alta precisão, hipóteses diagnósticas genéticas a partir de fotografias. O desempenho publicado é de 91% de "top-10 accuracy" (a síndrome correta está entre as 10 sugestões em 91% dos casos)(14). A "mineração" de dados em prontuários eletrônicos, ao cruzar sintomas clínicos inespecíficos com resultados laboratoriais, permite identificar padrões que escapariam à análise humana isolada, transformando o dado bruto no "novo petróleo" da gestão em saúde.

No suporte à decisão e tratamento, a IA atua na medicina de precisão, identificando interações medicamentosas complexas observadas na polifarmácia e prevenindo eventos adversos, o que impacta diretamente a segurança do paciente e a redução de custos evitáveis. Além disso, a capacidade de gerar "gêmeos digitais" para simular desfechos terapêuticos e a harmonização de grandes bancos de dados (como o projeto EDITH – European Virtual Human Twin, na Europa) reforçam o papel da tecnologia na geração de evidências robustas. Contudo, a implementação dessas ferramentas exige uma governança de dados rigorosa, em conformidade com a LGPD, e uma validação humana contínua para evitar "alucinações" algorítmicas, garantindo que a tecnologia sirva à equidade e à sustentabilidade do sistema.

4. PERSPECTIVAS ECONÔMICAS: PRECIFICAÇÃO E O CUSTO INVISÍVEL DO CUIDADO

O Novo Marco de Precificação e o Risco de Desabastecimento

A discussão sobre a sustentabilidade econômica inicia-se pela análise crítica da nova metodologia de precificação de medicamentos no Brasil (CMED). O ponto nevrálgico reside na alteração da cesta de países como referência externa de preços. Ao ampliar o comparativo para incluir mercados com realidades econômicas distintas, cria-se um risco tangível de "erosão de preço global" para a indústria farmacêutica. Se o preço teto fixado no Brasil for significativamente inferior à média internacional, multinacionais podem optar por adiar ou até cancelar o lançamento de moléculas inovadoras no país, para não prejudicar suas margens em mercados centrais (EUA e Europa). Para o auditor e gestor de saúde, isso sinaliza um aumento potencial na judicialização: sem o registro e a comercialização regulares no país, os pacientes recorrerão à importação direta por meio de ações judiciais, nas quais a negociação de descontos é inexistente e os custos logísticos e tributários são exponencialmente maiores.

Incertezas da Reforma Tributária para o Setor Saúde

No âmbito fiscal, a Reforma Tributária apresenta-se como uma faca de dois gumes. Embora prometa uma redução de alíquota (Lei Complementar 214/2025 prevê redução de 60% da alíquota, resultando em alíquota efetiva de 40% da alíquota padrão para certas listas e isenção de 100% para outras listas) para medicamentos e dispositivos médicos, a operacionalização dessa benesse gera insegurança jurídica. O desafio concentra-se na definição das listas de produtos elegíveis. Em um cenário de inovação acelerada, em que novas tecnologias para doenças raras surgem constantemente, o descompasso entre a aprovação sanitária (Anvisa) e a atualização das listas tributárias pode gerar um "limbo fiscal". Durante esse período, operadoras de saúde podem ser obrigadas a custear tratamentos com carga tributária plena, impactando severamente o sinistro antes que a isenção seja efetivada.

A Cegueira da Perspectiva do Pagador vs. Perspectiva Societária

Talvez o ponto mais crítico abordado seja o foco das metodologias atuais de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) no Brasil, que privilegiam a "Perspectiva do Pagador" (custos médicos diretos) em detrimento da "Perspectiva Societária". Em doenças raras e ultrarraras, o impacto econômico extrapola o paciente e atinge significativamente o núcleo familiar, com a figura centralizada no cuidador. Os dados apresentados evidenciam o fenômeno do spillover effect (efeito de transbordamento): a doença incapacitante retira não apenas o paciente, mas também o cuidador (geralmente a mãe) do mercado de trabalho. O custo desse abandono de carreira, somado ao adoecimento físico e mental do cuidador (burnout, depressão, lesões por esforço), constitui um "custo invisível" gigantesco que não é contabilizado nas análises da CONITEC ou da ANS. E a tendência é que o mundo desenvolvido incorpore estes gastos. Tal tema foi objeto de ampla discussão entre os participantes.

O Valor Econômico da Autonomia

Modelos mais maduros, como os aplicados no Reino Unido e na Escandinávia, já quantificam o QALY do cuidador (anos de vida ajustados pela qualidade de vida do cuidador). A lógica econômica defendida é a de que terapias de alto custo, que devolvem autonomia ao paciente (ex.: permitindo que ele se vista ou se alimente sozinho), possuem um ROI (Retorno sobre Investimento) social imediato: elas libertam o cuidador para retornar à força produtiva. Ignorar essa métrica no Brasil resulta em decisões de não incorporação que, embora economizem no orçamento da saúde a curto prazo, geram prejuízos previdenciários e sociais de longo prazo, perpetuando o ciclo de empobrecimento das famílias afetadas por doenças raras.

¹ Anexos I, II e III da LC 214/2025

5. EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL: A ASSIMETRIA DE CUSTOS E A GESTÃO DE RISCO ATUARIAL

Também se discutiu a utilidade de evidências de mundo real no contexto das doenças raras. Análises aprofundadas realizadas por algumas operadoras de autogestão revelam uma distorção severa na tradicional distribuição de custos.

A Quebra da Curva de Pareto na Saúde Suplementar

O princípio de Pareto (80/20) mostra-se insuficiente para descrever o impacto das doenças raras. O que se observa é uma concentração de risco ainda mais aguda: uma fração populacional de aproximadamente 5,9% da carteira de beneficiários — composta por pacientes com doenças raras e complexas — é responsável por uma fatia desproporcional dos custos assistenciais, consumindo, em média, quatro vezes mais recursos per capita do que a população padrão. Dentro deste subgrupo, o nicho das doenças ultrarraras (cerca de 0,5% da carteira) gera impactos financeiros que desafiam a lógica do mutualismo clássico e exigem provisões técnicas e resseguros específicos. Os dados deste estudo ainda não foram publicados, embora tenham sido apresentados no último Congresso da ISPOR(15).

A Pirâmide de Gastos e o Custo do Fim da Vida

A estratificação desses dados permite desenhar uma "Pirâmide de Gastos" em que o topo é ocupado por terapias gênicas e biológicos de ultra-alto custo. No entanto, a análise temporal dos gastos revela um dado crítico para a auditoria: a curva de custos não é linear. Observa-se um crescimento exponencial das despesas nos últimos anos de vida dos pacientes. Grande parte desse dispêndio está associada a internações em UTI e intervenções de alta complexidade em pacientes terminais. Isso evidencia uma grave lacuna assistencial: a ausência de políticas robustas de cuidados paliativos precoces. A falta de abordagem paliativa integrada não apenas compromete a dignidade do paciente no fim da vida, mas gera um "custo de inutilidade" terapêutica

que onera o sistema sem reverter em desfechos clínicos positivos ou na qualidade de vida.

O Custo Oculto da "Odisseia Diagnóstica"

Um componente financeiro frequentemente ignorado nas planilhas de sinistralidade é o custo do "não-diagnóstico". Antes de receberem o código CID correto (ou a identificação genética precisa), esses pacientes peregrinam pelo sistema, acumulando uma série de consultas com especialistas diversos, exames de imagem repetitivos e inconclusivos, e internações por agudizações de sintomas mal controlados, sem contar os custos indiretos de horas perdidas de trabalho e deslocamentos, entre outros. Esse desperdício de recursos, decorrente da ineficiência diagnóstica, inflaciona o custo médio do paciente antes mesmo do início do tratamento de alto custo. Dados de vida real indicam que a implementação de programas de diagnóstico genético precoce, embora tenham um custo inicial, funcionam como um "freio de arrumação", cessando a busca errática por respostas e permitindo o direcionamento imediato para a linha de cuidado correta.

Incertezas a Longo Prazo

A avaliação de uma tecnologia em saúde não se encerra com os ensaios clínicos randomizados de fase III que fundamentam sua aprovação regulatória. Uma limitação recorrente no processo de incorporação de novas tecnologias é que, com frequência, os dados disponíveis no momento do lançamento derivam de estudos com seguimento relativamente curto e população restrita, desenhados primariamente para demonstrar eficácia em um horizonte temporal suficiente para aprovação regulatória, mas insuficiente para caracterizar com profundidade o comportamento da tecnologia em uso prolongado e em populações clinicamente diversificadas. O estudo TRIBUTE, fase IV, aberto, por exemplo, com o tildrakizumabe 100mg em pacientes com psoríase em placas moderada a grave ilustra com precisão esse ponto: ao contrário dos ensaios reSURFACE, cujas populações apresentavam maior gravidade basal e menor

prevalência de comorbidades, o TRIBUTE incluiu 177 pacientes com características comparáveis às coortes de vida real — entre eles, 63,8% com comorbidades documentadas como hipertensão, depressão e asma, e 20,9% com exposição prévia a terapias biológicas. Nesse contexto clinicamente heterogêneo, o tildrakizumabe demonstrou taxas de resposta superiores às observadas nos ensaios de fase III — PASI 90 em 74% e DLQI 0/1 em 70,4% dos pacientes ao final de 24 semanas — e revelou benefícios que os ensaios registratórios simplesmente não foram desenhados para capturar: melhora clinicamente significativa do sono (redução de 10,4 pontos no MOS-Sleep Index II , superando a diferença mínima clinicamente importante de 5,1 pontos e aproximando-se da norma populacional de 25,8), redução expressiva e sustentada do prurido, da dor e da descamação já a partir da segunda dose, e impacto relevante sobre a produtividade no trabalho (redução de 28,2% no comprometimento global do trabalho e de 36,4% no comprometimento de atividades cotidianas, ambas superiores ao limiar de 20% estabelecido como diferença mínima clinicamente importante para o WPAI em psoríase), além de alta satisfação global com o tratamento (TSQM de 80,5) e benefício terapêutico percebido pelo paciente em 98,7% dos casos (PBI \geq 1). Para o gestor, esses dados de mundo real não são meramente confirmatórios — são informativos sobre dimensões do valor da tecnologia que os ensaios regulatórios, por seu desenho necessariamente restritivo, são estruturalmente incapazes de quantificar, e cuja desconsideração em análises de custo-efetividade ou de incorporação resultaria em uma subestimação sistemática do benefício real oferecido aos pacientes(16).

¹ PASI = *Psoriasis Area and Severity Index*

¹ DLQI = *Dermatology Life Quality Index*

¹ MOS-Sleep Index II = *Medical Outcomes Study – Sleep Index II*

Doenças Ultrarraras

Durante o simpósio, foi apresentado o estudo ELIPSE HoFH. Trata-se de um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou o evinacumabe — anticorpo monoclonal totalmente humano inibidor da ANGPTL3 — em 65 pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica (HFH) em uso de terapia hipolipemiante máxima tolerada. Os pacientes foram randomizados em razão de 2:1 para receber evinacumabe 15 mg/kg IV a cada 4 semanas ou placebo por 24 semanas. O nível basal médio de LDL-c era de 255,1 mg/dL, a despeito do uso extensivo de estatinas de alta intensidade (77%), inibidores de PCSK9 (77%), ezetimiba (75%), lomitapida (25%) e aférese (34%). Ao final de 24 semanas, o grupo evinacumabe apresentou redução de 47,1% no LDL-c frente a um aumento de 1,9% no grupo placebo, resultando em diferença entre grupos de -49,0 pontos percentuais (IC 95% -65,0 a -33,1; $P < 0,001$), com diferença absoluta de -132,1 mg/dL ($P < 0,001$)(17).

O benefício foi consistente independentemente do genótipo: pacientes com variantes nulo-nulo apresentaram redução de 43,4% com evinacumabe versus aumento de 16,2% com placebo; nos não-nulo, a redução foi de 49,1% versus 3,8%, respectivamente — resultado clinicamente relevante dado que variantes nulo-nulo são praticamente irresponsivas às terapias dependentes do receptor de LDL. Reduções significativas também foram observadas em apolipoproteína B (-41,4%), colesterol não-HDL (-49,7%) e colesterol total (-47,4%). Oitenta e quatro por cento dos pacientes no grupo ativo atingiram redução $\geq 30\%$ no LDL-c, e 47% alcançaram LDL-c < 100 mg/dL. O perfil de segurança foi favorável, sem descontinuações por eventos adversos e sem mortes, o que consolida o evinacumabe como a primeira terapia com eficácia demonstrada em HFH, independentemente da atividade residual do receptor de LDL.

¹ WPAI = *Work Productivity and Activity Impairment*

¹ TSQM = *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*

¹ PBI = *Patient Benefit Index*

O ponto mais importante que o estudo ELIPSE HoFH oferece para gestores de saúde — especialmente aqueles envolvidos em avaliações de tecnologias para doenças ultrarraras — não é o tamanho do efeito em si, mas o contexto em que ele ocorre. Os pacientes incluídos no ensaio já estavam em uso de praticamente todo o arsenal terapêutico disponível: estatinas de alta intensidade, inibidores de PCSK9, ezetimiba, lomitapida e aférese. Ainda assim, o nível médio de LDL-c basal era de 255 mg/dL — mais de três vezes acima da meta recomendada para pacientes de altíssimo risco cardiovascular. Isso significa que, para essa população, o máximo que a medicina convencional oferece é insuficiente por razões biológicas fundamentais, e não por falha de adesão ou de prescrição.

Essa distinção é crucial para qualquer análise de valor. Estatinas e inibidores de PCSK9 exercem seu efeito hipolipemiante por meio da regulação positiva do receptor de LDL — mecanismo virtualmente inoperante em pacientes com variantes nulo-nulo. O evinacumabe, por sua vez, age de forma completamente independente desse receptor, via inibição da ANGPTL3, o que explica sua eficácia mesmo nesse subgrupo biologicamente refratário. A ausência de alternativas terapêuticas reais, portanto, não constitui uma alegação comercial neste contexto — trata-se de um fato fisiopatológico verificável e documentado no próprio desenho do estudo.

Essa compreensão tem implicações diretas para análises futuras de incorporação. Em primeiro lugar, no que diz respeito ao comparador, o grupo placebo do ELIPSE HoFH não representa ausência de tratamento, mas sim o melhor tratamento disponível acrescido de placebo. Quando o LDL-c do grupo controle aumenta em 1,9% ao longo de 24 semanas, a despeito de toda essa terapia combinada, o estudo demonstra empiricamente que não há comparador ativo clinicamente relevante. Análises de custo-efetividade que assumirem a existência de alternativas comparáveis incorrerão em erro estrutural de premissa. Em segundo lugar, no que se refere ao tamanho amostral, uma amostra de 65 pacientes não deve ser interpretada como evidência de baixa qualidade. O estudo atingiu poder estatístico adequado, demonstrou efeito de magnitude expressiva e apresentou consistência entre subgrupos geneticamente distintos. Em doenças ultrarraras, exigir amostras de centenas ou milhares de pacientes é biologicamente inviável e metodologicamente inadequado; o padrão de qualidade da evidência deve ser calibrado à epidemiologia da condição. Em terceiro

lugar, quanto ao custo da não incorporação, diferentemente de muitas condições crônicas de progressão lenta, a hipercolesterolemia familiar homozigótica provoca eventos cardiovasculares graves em adultos jovens e, em casos mais severos, ainda na adolescência. O próprio estudo registra que 91% dos pacientes — com idade média de 41 anos — já apresentavam doença coronariana estabelecida no momento da inclusão. Nesse cenário, postergar ou negar acesso a uma terapia de eficácia demonstrada não configura uma decisão neutra do ponto de vista clínico, mas sim uma decisão com desfecho cardiovascular previsível e evitável.

Também se discutiu a profilaxia a longo prazo do angioedema hereditário, dado o significativo comprometimento da qualidade de vida decorrente do diagnóstico desta enfermidade rara. O programa clínico de longo prazo do berotralstat, por exemplo — inibidor oral seletivo da caliceína plasmática, administrado uma vez ao dia — é sustentado por dois estudos complementares: a extensão aberta do APeX-2(18) e os resultados finais do APeX-S(19). No APeX-2, parte 3, os 81 pacientes que completaram as fases anteriores e continuaram com berotralstat 150 mg apresentaram redução média de 2,21 ataques/mês em relação ao basal após 96 semanas, com 90,8% de redução no grupo que recebeu 150 mg desde o dia 1; os pacientes permaneceram livres de sintomas em 93,1% dos dias e relataram melhorias clinicamente significativas em qualidade de vida em todos os domínios do AE-QoL, com maior impacto no domínio de funcionamento. No APeX-S, estudo global de fase 2 com 387 pacientes seguidos por até 240 semanas, as taxas medianas de ataque no grupo 150 mg declinaram progressivamente de 0,51 ataques/mês nas primeiras 24 semanas para 0,32 ataques/mês entre as semanas 49 e 96, com 93,1% de dias livres de sintomas ao longo de 96 semanas e melhorias no AE-QoL que superaram a diferença mínima clinicamente importante desde a semana 4 e se mantiveram até a semana 96. Em ambos os estudos, o perfil de segurança foi favorável e consistente: os eventos adversos mais frequentes foram nasofaringite, diarreia e dor abdominal, predominantemente leves a moderados, sem eventos adversos sérios relacionados ao medicamento no APeX-2 parte 3, e com apenas quatro eventos sérios relacionados ao fármaco em 387 pacientes no APeX-S; as elevações de ALT grau 3/4, observadas principalmente em pacientes que descontinuaram andrógenos menos de duas semanas antes do início do berotralstat, não se repetiram de forma relevante após a

semana 48 com a adoção de um intervalo mínimo de 28 dias entre a suspensão do andrógeno e o início do tratamento.

O aspecto relevante que os estudos sobre o berotralstat podem trazer para gestores envolvidos em análises de incorporação de tecnologias para doenças raras é a possibilidade de representar uma mudança qualitativa no tratamento, e não apenas uma alternativa incremental dentro de uma classe já existente. O angioedema hereditário é uma doença crônica, potencialmente fatal em crises laríngeas, e que impõe ao paciente uma carga terapêutica contínua ao longo da vida. Até a aprovação do berotralstat, todas as opções de profilaxia de longo prazo recomendadas como primeira linha eram de administração parenteral, seja intravenosa ou subcutânea. O berotralstat é atualmente a única terapia oral recomendada como primeira linha pelas diretrizes internacionais WAO/EAACI de 2021, o que pode representar uma diferença em termos de conveniência, adesão e qualidade de vida numa doença que exige tratamento vitalício.

Para gestores, três pontos merecem atenção específica nas avaliações futuras. O primeiro diz respeito à durabilidade e à progressão do efeito: diferentemente de muitas terapias cujo benefício se estabiliza ou declina com o tempo, os dados de longo prazo do berotralstat demonstram que a redução de ataques não apenas se mantém, mas também continua aumentando com a duração do tratamento — a redução de 67% observada em 48 semanas no APeX-2 evoluiu para 90,8% após 96 semanas no mesmo grupo de pacientes. Esse padrão é clinicamente relevante e deve ser considerado em modelos de custo-efetividade que extrapolam os resultados de curto prazo.

¹ AE-QoL = *Angioedema Quality of Life Questionnaire*

¹ WAO = *World Allergy Organization* / EAACI = *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*

O segundo ponto refere-se à gestão de segurança contextualizada: as elevações de ALT, inicialmente observadas e associadas à transição abrupta de andrógenos para berotralstat, foram praticamente eliminadas com a adoção de um intervalo mínimo de 28 dias entre a descontinuação do andrógeno e o início do berotralstat — uma correção de manejo simples, protocolar, sem necessidade de reformulação do produto. Avaliações que penalizem o perfil de segurança do berotralstat, sem considerar esse contexto, resultarão em uma leitura incorreta do risco real. O terceiro ponto é o impacto na carga do cuidado: em uma doença em que os pacientes frequentemente relatam que injeções e infusões são onerosas e limitantes, os dados de satisfação com o tratamento do APeX-2 demonstram melhora consistente no domínio de conveniência ao longo de 96 semanas. A transição para a via oral não é um atributo estético — é um determinante de adesão de longo prazo em uma condição crônica, e sua valorização nas análises de custo-efetividade reflete a realidade clínica da doença.

Da Gestão Financeira à Gestão Clínica Preditiva

A conclusão técnica é que a gestão de doenças raras não permite amadorismo ou reatividade. O modelo tradicional de auditoria retrospectiva (glosa de contas) é inofensivo neste cenário. A sustentabilidade exige a transição para uma gestão clínica preditiva, baseada na integração de dados administrativos (contas médicas) e clínicos. O objetivo é identificar o "paciente raro" o mais cedo possível, retirá-lo da vala comum do atendimento fragmentado e inseri-lo em programas de navegação de pacientes. Somente através do monitoramento proativo de desfechos e da negociação de modelos de remuneração baseados em valor (risk-sharing) será possível mitigar o impacto atuarial dessas tecnologias, transformando a operadora de uma mera pagadora de faturas em uma gestora efetiva de saúde populacional de alta complexidade.

6. MACROECONOMIA E TENDÊNCIAS GLOBAIS DE PRECIFICAÇÃO EM SAÚDE

O cenário pós-pandêmico consolidou o que economistas da saúde, como André Medici, classificam como um estado de "permacrise". Diferente de ciclos recessivos tradicionais, este fenômeno é caracterizado por uma instabilidade estrutural em que a inflação médica (medical trend) descola-se consistentemente da inflação geral, pressionando a sustentabilidade fiscal dos sistemas públicos e privados globalmente. Esse desequilíbrio forçou as grandes economias a abandonar a passividade regulatória e a buscar intervenções estatais diretas para conter a escalada de custos, movimento que redesenha a lógica de financiamento da inovação farmacêutica que vigorou nas últimas décadas.

O epicentro dessa transformação regulatória reside nos Estados Unidos, historicamente o mercado que financiou a Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) global por meio de seus preços livres. A implementação do Inflation Reduction Act (IRA) marca uma ruptura de paradigma, conferindo ao Medicare, pela primeira vez, a autoridade legal para negociar preços de medicamentos de alto custo e impor tetos de reajuste atrelados à inflação. Ao limitar a rentabilidade no mercado americano — que representava a "gordura" financeira da indústria —, a nova legislação gera um efeito dominó imediato sobre a precificação internacional, encerrando a era em que os EUA subsidiavam indiretamente o acesso em outros países.

Para os mercados emergentes, como o Brasil, a consequência direta é o risco de um "efeito de compensação". Com as margens comprimidas na matriz norte-americana, as indústrias farmacêuticas tendem a adotar posturas comerciais mais rígidas em outras geografias para manter suas receitas globais e satisfazer os acionistas. Isso significa que o Brasil deixa de ser visto apenas como um mercado de expansão de volume para se tornar um mercado em que a preservação de margem é crítica. Na prática, o gestor brasileiro pode enfrentar uma redução da flexibilidade na negociação de descontos e uma maior resistência da indústria a aceitar preços-teto definidos pela CMED muito abaixo da paridade internacional.

Além da pressão sobre os preços, há um risco estratégico de acesso: a priorização dos lançamentos. Diante de um cenário global de referência de preços interconectada, a indústria pode optar por retardar a introdução de novas moléculas no Brasil para evitar que um preço local mais baixo contamine a precificação em mercados centrais ("erosão de preço externo"). Isso pode levar a um aumento da judicialização, forçando as operadoras a custear medicamentos importados, sem registro na Anvisa, a preços do mercado internacional, acrescidos de custos logísticos e tributários, o que dribla os mecanismos locais de controle de custo-efetividade.

A resposta estratégica para as operadoras de saúde pode residir, segundo o autor, na aceleração da transição dos modelos de pagamento. Assim como o mercado americano responde à crise com a expansão do Medicare Advantage e o foco na gestão populacional, o setor suplementar brasileiro necessita abandonar o Fee-for-Service em favor de modelos de Value-Based Healthcare (VBHC). A única defesa viável contra a inflação de preços importada é a eficiência operacional interna: implementar acordos de compartilhamento de risco (risk-sharing), auditoria clínica baseada em desfechos reais e uma gestão de carteira que privilegie a prevenção e a navegação do paciente, mitigando o impacto financeiro inevitável das novas tecnologias.

7. ONCOLOGIA: O DESAFIO DOS TUMORES RAROS E DESFECHOS SUBSTITUTOS

A gestão de neoplasias raras e de alta complexidade impõe à auditoria médica um dilema técnico recorrente: o equilíbrio entre a exigência do "padrão-ouro" de evidência — a Sobrevida Global (OS) — e a urgência terapêutica de pacientes que não dispõem de tempo hábil para aguardar a maturação desses dados. Nesse contexto, a validação de desfechos substitutos (surrogate endpoints) deixa de ser uma flexibilização de critério para se tornar uma necessidade científica. A discussão técnica apresentada no simpósio, focada no câncer de próstata metastático, ilustra essa mudança de paradigma ao defender o uso da Sobrevida Livre de Progressão Radiológica (rPFS) como preditor confiável de eficácia, permitindo que aprovações regulatórias ocorram anos antes do que seria possível se a mortalidade fosse o único desfecho aceitável. Foi apresentado um estudo de metanálise bivariada (BRMA), conduzido por Shore et al. e publicado no *European Journal of Cancer* em 2025, que avaliou a sobrevida livre de progressão radiológica (rPFS) como desfecho substituto da sobrevida global (SG) em pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível (mHSPC). A análise incluiu 35 comparações de tratamento provenientes de 31 ensaios clínicos randomizados — totalizando 18.900 pacientes — abrangendo desde regimes com privação androgênica isolada até terapias duplas e triplas com inibidores da via do receptor androgênico (ARPIs) e quimioterapia. A metodologia empregada foi a BRMA, preconizada pelo NICE (TSD DSU 20), considerada mais robusta do que a regressão linear ponderada tradicional por incorporar a incerteza de ambos os desfechos simultaneamente. A correlação entre os HR (Hazard Ratios / Razão de Riscos) de rPFS e SG estimada na análise primária foi de 0,95 (IC credível 95%: 0,75–1,00), com coeficiente de determinação (R^2) de 89,4%, atendendo ao critério do NICE para correlação "boa".

¹ *Bayesian Random-effects Meta-Analysis (Bivariate)*

¹ *NICE DSU Technical Support Document 20: Multivariate Meta-Analysis of Summary Data for Combining Treatment Effects on Correlated Outcomes and Evaluating Surrogate Endpoints*

A validação cruzada leave-one-out (LOOCV) confirmou que 100% dos valores observados de SG foram capturados pelos intervalos de predição de 95% do modelo, superando o limiar mínimo de 95% exigido pelo NICE para validade preditiva. A equação de validação de desfecho substituto derivada foi $\ln HR_{SG} = -0,006 + 0,556 \times \ln HR_{rPFS}$, e o limiar de efeito do desfecho substituto (STE) — ou seja, o benefício mínimo em rPFS necessário para prever benefício estatisticamente significativo em SG — variou entre HR de 0,55 e 0,71, dependendo do tamanho do ensaio(20).

Para conferir segurança jurídica e técnica ao gestor que autoriza essas terapias, foi apresentada uma robusta validação estatística dessa correlação. Metanálises de grandes ensaios clínicos demonstraram um (R^2) superior a 0,85 entre a rPFS e a sobrevida global. Esse dado estatístico é a "chave de segurança" para a auditoria: ele confirma que, ao retardar a progressão da doença visível em exames de imagem, a terapia está, com alta probabilidade, estendendo a vida do paciente. Compreender essa métrica permite à operadora aceitar novas tecnologias de forma racional, evitando rejeições baseadas em um conceito obsoleto de evidência que desconsidera a velocidade da inovação oncológica atual.

Outro exemplo é o zolbetuximabe, anticorpo monoclonal direcionado à claudina 18 isoforma 2 (CLDN18.2), avaliado no ensaio clínico de fase 3 GLOW, publicado na Nature Medicine em 2023, que examinou sua associação com capecitabina e oxaliplatina (CAPOX) como tratamento de primeira linha para adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica (mG/GEJ) metastático ou localmente avançado irressecável, HER2-negativo e CLDN18.2-positivo. Nesse estudo global, duplo-cego e randomizado, 507 pacientes foram distribuídos em proporção 1:1 para receber zolbetuximabe mais CAPOX ou placebo mais CAPOX, sendo o desfecho primário a Sobrevida Livre de Progressão (SLP) avaliada por comitê de revisão independente.

¹ $\ln HR_{SG}$ = logaritmo natural (\ln) do hazard ratio (HR) para sobrevida global (SG)

¹ STE = Surrogate Threshold Effect

O estudo atingiu seu desfecho primário, demonstrando prolongamento estatisticamente significativo da SLP com zolbetuximabe em relação ao placebo (mediana de 8,21 versus 6,80 meses; HR = 0,687; IC 95% 0,544–0,866; P = 0,0007), e o desfecho secundário principal de Sobrevida Global (SG) também foi significativamente prolongado (mediana de 14,39 versus 12,16 meses; HR = 0,771; IC 95% 0,615–0,965; P = 0,0118), com taxas de SG em 24 meses de 29% versus 17% nos grupos zolbetuximabe e placebo, respectivamente. Do ponto de vista dos desfechos substitutos, o GLOW oferece uma ilustração clinicamente relevante: a SLP, avaliada mais precocemente, antecipou de forma consistente o benefício em SG — o HR de progressão de 0,687 correspondeu a um HR de morte de 0,771, com separação das curvas de SG sustentada ao longo de até 36 meses de seguimento e benefício consistente através dos principais subgrupos pré-especificados, incluindo estratificação por região geográfica, número de sítios metastáticos e realização prévia de gastrectomia(21).

A discussão sobre desfechos substitutos é central em avaliações de tecnologias em saúde e merece ser compreendida com nuance por gestores. Não se trata de uma escolha entre evidência fraca e evidência forte, mas de uma escolha entre tipos diferentes de evidência, cada uma com seus atributos e limitações. Do lado dos benefícios, os desfechos substitutos permitem que ensaios clínicos atinjam maturidade estatística mais rapidamente, com amostras menores e custos mais baixos, acelerando tanto a aprovação regulatória quanto o acesso de pacientes a tratamentos eficazes. Em doenças com sobrevida prolongada — como o mHSPC na era das terapias combinadas — aguardar dados de SG pode levar décadas, tornando a exigência irrestrita de SG como único critério de decisão uma barreira ao progresso clínico. Além disso, quando um substituto é formalmente validado por metodologia robusta, como a BRMA, e atende a critérios quantitativos estabelecidos por organismos como o NICE — como ocorre neste estudo —, sua aceitação não representa concessão metodológica, mas sim a aplicação de uma estrutura científica desenvolvida precisamente para essa finalidade.

Do lado das limitações, é preciso reconhecer que a correlação entre desfecho substituto e desfecho verdadeiro é sempre específica do contexto clínico, da classe de droga e da população estudada. Um desfecho substituto validado em uma indicação não é necessariamente válido em outra. No presente estudo, os autores reconhecem que a heterogeneidade dos ensaios incluídos — em termos de volume tumoral, classe terapêutica e padrões regionais de tratamentos subsequentes — pode influenciar a validação de desfecho substituto, e recomendam validações adicionais por subgrupo. Além disso, a análise utilizou dados agregados, sem acesso a dados individuais de pacientes, o que impede a verificação da correlação no nível individual — embora o estudo de Halabi et al. (2024), citado como complementar, tenha abordado parcialmente essa limitação. Há também o risco de que tratamentos que prolonguem a rPFS por mecanismos que não se traduzam em benefício clínico real gerem estimativas otimistas de SG — o que torna essencial que os critérios metodológicos de validação, como os aplicados aqui, sejam rigorosamente observados antes que qualquer substituto seja aceito.

Para gestores, a lição prática é a seguinte: desfechos substitutos validados de forma metodologicamente adequada são instrumentos legítimos e necessários para decisões de incorporação em oncologia — desde que a validação seja específica para a indicação em análise e realizada com base em fundamentos metodológicos reconhecidos. Aceitar um substituto sem validação formal é um erro. Rejeitar um substituto formalmente validado por preferência irrestrita da SG, em um contexto em que aguardá-la imporá anos de atraso no acesso, também é erro — e um com consequências clínicas para pacientes reais.

Pesquisa e Acesso em Tumores Raros

No espectro das doenças ultrarraras, como o condrossarcoma com mutação no IDH1, o cenário desafia ainda mais a lógica dos grandes números. A apresentação destacou como o Brasil, devido à sua vasta diversidade genética e à miscigenação, tornou-se um hub estratégico global para o recrutamento de participantes em ensaios clínicos de nicho. Para a operadora de saúde, isso sinaliza uma oportunidade de gestão conhecida como "Acesso via Pesquisa". Identificar proativamente pacientes com perfis genéticos raros e conectá-los a centros de pesquisa clínica não apenas oferece uma alternativa terapêutica de ponta sem custo assistencial direto, mas também posiciona a operadora como parceira na jornada do beneficiário, mitigando a judicialização de drogas off-label ou ainda sem registro.

Esse cenário só é operacional quando se compreende o ecossistema regulatório que governa o acesso a medicamentos inovadores por meio de pesquisa clínica no Brasil. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 204/2017 da ANVISA consolidou o marco para a concessão de autorização de uso compassivo — mecanismo pelo qual um paciente individual, fora de ensaio clínico formal, pode acessar um medicamento sem registro no país mediante solicitação fundamentada do médico assistente (com competência técnica na condição tratada), com a anuência do fabricante e a aprovação da agência. Paralelamente, a RDC nº 9/2015 regula os Programas de Acesso Expandido (EAP), pelos quais as indústrias farmacêuticas disponibilizam moléculas em fase avançada de desenvolvimento — tipicamente após a conclusão da fase 3, aguardando registro — a coortes definidas de pacientes, mediante protocolo pré-aprovado pelo Sistema CEP/CONEP. Já a Resolução CNS nº 466/2012, combinada à Resolução CNS nº 251/1997, define as diretrizes éticas gerais para pesquisa com seres humanos, incluindo a obrigatoriedade de patrocínio ao tratamento dos participantes durante e após o ensaio, quando os dados de eficácia assim o justificarem — um aspecto com impacto financeiro direto e frequentemente subestimado pelos gestores. Por fim, a Lei nº 10.211/2001 e a legislação sobre seguro-saúde (Lei nº 9.656/1998 e Resoluções Normativas da ANS) criam uma zona cinzenta regulatória quanto à responsabilidade de cobertura de procedimentos realizados no contexto de pesquisa clínica — uma área em que a operadora deve posicionar-se juridicamente antes de estabelecer qualquer parceria formal com centros de investigação.

Do ponto de vista prático, a operadora que deseja estruturar uma estratégia de “Acesso via Pesquisa” precisa desenvolver três capacidades internas articuladas. A primeira é a identificação precoce: um fluxo sistemático de revisão de laudos genômicos e de anatomia patológica nos prestadores credenciados, capaz de sinalizar perfis biomarcadores raros — como mutações IDH1/2, fusões NTRK, ampliações FGFR, entre outros — antes que o paciente ingresse na jornada de judicialização. A segunda é o mapeamento de rede: uma base de dados atualizada de ensaios clínicos ativos no Brasil, consultando plataformas como o ClinicalTrials.gov, o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) e as três principais plataformas de busca da ANVISA, permitindo cruzar o perfil do beneficiário com centros recrutadores geograficamente acessíveis. A terceira é a governança jurídico-assistencial: um protocolo interno que delimite com precisão quais custos são de responsabilidade da operadora no contexto de participação em ensaio clínico — tipicamente, os custos de atenção à saúde independentes do protocolo de pesquisa — distinguindo-os das obrigações do patrocinador do estudo, em linha com as orientações da ANS e com a jurisprudência crescente dos tribunais estaduais sobre o tema. Operadoras que dominam esse tripé transformam a pesquisa clínica de um risco regulatório latente em um ativo estratégico — capaz de ampliar o acesso a terapias de ponta, reduzir a exposição jurídica e, em alguns casos, contribuir com dados reais de vida para o ecossistema nacional de evidências em oncologia de precisão.

Oncologia Personalizada

Entretanto, a incorporação tecnológica exige contrapartidas rigorosas de eficiência alocativa, materializadas no uso de biomarcadores como filtros de acesso. O caso do câncer gástrico tratado com imunoterápicos (como o tislelizumabe) exemplifica a transição da oncologia empírica para a oncologia de precisão econômica. A eficácia clínica dessas drogas de alto custo é drasticamente dependente da expressão de alvos moleculares específicos (ex: PD-L1 > 5%). Tratar a população total sem essa estratificação resulta em um “Number Needed to Treat” (NNT) proibitivo, onde a operadora paga por muitos tratamentos para obter poucos resultados.

O ensaio RATIONALE-305, publicado no BMJ em 2024, ilustra com precisão essa lógica. Trata-se de um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou o tislelizumabe — um anticorpo monoclonal anti-PD-1 — em combinação com quimioterapia como tratamento de primeira linha para adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica avançado, HER2-negativo. Foram randomizados 997 pacientes em 146 centros na Ásia, na Europa e na América do Norte. Os resultados demonstraram benefício estatisticamente significativo na sobrevida global tanto na população com escore TAP de PD-L1 $\geq 5\%$ (mediana de 17,2 versus 12,6 meses; HR 0,74; IC 95% 0,59–0,94; $P=0,006$) quanto na população total randomizada (mediana de 15,0 versus 12,9 meses; HR 0,80; IC 95% 0,70–0,92; $P=0,001$). Crucialmente, a magnitude do benefício foi visivelmente maior no subgrupo PD-L1 TAP $\geq 5\%$, ao passo que, nos pacientes com TAP $< 5\%$, o HR foi de 0,92 (IC 95% 0,75–1,13) — um resultado que, embora numericamente favorável, não atingiu significância estatística e deve ser interpretado com cautela. O perfil de segurança foi considerável: eventos adversos relacionados ao tratamento de grau 3 ou superior ocorreram em 54% dos pacientes no braço do tislelizumabe, versus 50% no braço placebo, e eventos imunomediados em 31% dos pacientes tratados com o imunoterápico. Esses dados consolidam o tislelizumabe como uma nova opção terapêutica de primeira linha, particularmente para pacientes PD-L1 positivos(22).

A compreensão da medicina de precisão é indispensável ao gestor que precisa tomar decisões de cobertura tecnicamente fundamentadas. Diferentemente da oncologia clássica, na qual um diagnóstico histológico era suficiente para definir o tratamento, a medicina de precisão estratifica a população por meio de biomarcadores — expressão proteica, alterações genômicas, instabilidade de microssátelites —, criando subgrupos biologicamente distintos com respostas terapêuticas profundamente distintas. Isso tem implicações diretas para a interpretação das evidências: um resultado “positivo” em um ensaio clínico realizado na população geral pode mascarar um benefício expressivo restrito a um subgrupo biomarcador-positivo — e, inversamente, um NNT aparentemente alto na análise global pode se tornar altamente favorável quando a prescrição é corretamente direcionada a pacientes com maior probabilidade de resposta. Uma peculiaridade metodológica de relevância para o gestor reside no fato de que estudos prospectivos randomizados com seleção estrita por biomarcador — ou seja, incluindo apenas pacientes com o biomarcador definido — enfrentam barreiras éticas significativas quando já há evidência de benefício no subgrupo positivo: randomizar pacientes com PD-L1 elevado para receber exclusivamente quimioterapia torna-se questionavelmente aceito pelos comitês de ética à medida que as evidências se acumulam. Isso faz com que as análises de subgrupo de ensaios desenhados para populações mistas — como o RATIONALE-305 — sejam, na prática, a principal fonte de evidência para decisões de cobertura segmentada. Tais análises, porém, têm poder estatístico limitado, não foram projetadas como desfechos primários e devem ser interpretadas no contexto da coerência biológica e da plausibilidade dos mecanismos envolvidos. Somam-se a isso as questões relativas à padronização dos testes de biomarcadores — diferentes métodos de mensuração de PD-L1 (TAP score, Combined Positive Score, Tumor Proportion Score) historicamente desenvolvidos como companion diagnostics droga-específicos com diferentes anticorpos (SP263, 22C3, 28-8, SP142) não devem ser livremente intercambiados (embora estudos de concordância recentes tenham demonstrado equivalência clínica entre TAP e CPS quando aplicados ao mesmo ensaio SP263, nos estudos RATIONALE)(23) — e à acessível execução desses testes na rede assistencial. O gestor que aspira a incorporar racionalmente tecnologias oncológicas de alto custo deve, portanto, dominar não apenas os dados de eficácia, mas também a robustez metodológica das análises de subgrupo, os limites dos métodos de biomarcadores adotados nos ensaios

e a aplicabilidade prática da estratégia diagnóstica em seu contexto operacional. Aprofundar-se nesses aspectos é condição sine qua non para que as decisões de cobertura sejam, ao mesmo tempo, clinicamente sólidas e economicamente sustentáveis.

8. HEMATOLOGIA: VOLTAMOS ÀS EVIDÊNCIAS DE MUNDO REAL

A hematologia oncológica, com destaque para o manejo do linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) recidivado ou refratário, tornou-se o palco principal para a validação de novos paradigmas regulatórios. Tradicionalmente, a "regra de ouro" para a aprovação de tecnologias exigia ensaios clínicos randomizados de fase III. No entanto, a apresentação do estudo L-MIND (combinação de tafasitamabe e lenalidomida) consolidou a aceitação de ensaios de fase II de braço único como base suficiente para incorporação em cenários de alta gravidade e poucas opções. Para a auditoria, isso exige uma mudança de mentalidade: a ausência de um braço comparador direto no estudo pivotal não invalida a tecnologia, desde que sustentada por dados robustos de resposta objetiva e duração da resposta a longo prazo (seguimento de 3 a 5 anos)(24).

Para mitigar a incerteza inerente a estudos não comparativos, a validação dessa estratégia baseia-se cada vez mais em dados de vida real (RWD - Real World Data). A análise demonstrou que, ao comparar os resultados do ensaio clínico com coortes sintéticas de pacientes tratados na rotina assistencial, os desfechos de sobrevida e de controle da doença permaneceram consistentes. Isso é crucial para o gestor de saúde suplementar, pois sinaliza que a eficácia prometida na bula ("mundo ideal") tem alta probabilidade de se replicar na carteira de beneficiários ("mundo real"), que frequentemente inclui idosos e pacientes com comorbidades que seriam excluídos dos critérios rígidos de um ensaio clínico tradicional.

O ponto focal da discussão econômica, contudo, não é apenas a eficácia da droga isolada, mas também o seu posicionamento na linha de cuidado, conceito denominado "Sequenciamento Terapêutico Inteligente". Com o advento das terapias celulares (CAR-T Cells), criou-se uma pressão imediata para o uso dessas tecnologias de alto custo. A estratégia apresentada no simpósio defende a intercalação racional de terapias-alvo (como anticorpos monoclonais conjugados ou biespecíficos) em linhas anteriores ao CAR-T. Essa abordagem não visa negar a inovação celular, mas reservá-la para o momento clínico exato, evitando "queimar etapas" com tratamentos de complexidade logística e financeira desproporcional para o estágio da doença.

Financeiramente, a adoção desse sequenciamento racional representa a maior oportunidade de eficiência alocativa na onco-hematologia atual. A comparação de custos diretos e indiretos é contundente: enquanto a terapia CAR-T envolve a leucaférese, engenharia genética *ex vivo*, internação prolongada para manejo de síndrome de liberação de citocinas e custos logísticos internacionais, a imunoterapia combinada (tafasitamabe + lenalidomida) apresenta-se como uma solução *off-the-shelf* (pronta para uso) de administração ambulatorial. Estima-se que postergar a necessidade do CAR-T ou obter controle duradouro com a terapia anterior possa gerar uma economia de cerca de 50% no custo total do tratamento do paciente, sem comprometer os desfechos de sobrevida.

Conclui-se, portanto, que o papel da auditoria em hematologia evoluiu da simples verificação de diretrizes para a gestão estratégica da jornada do paciente. O auditor deve atuar como guardião do sequenciamento, garantindo o respeito às linhas terapêuticas. A autorização precipitada de tecnologias de "última linha" em fases precoces não apenas onera desnecessariamente o sistema, mas também pode deixar o paciente sem opções futuras em caso de progressão. A sustentabilidade da operadora neste nicho depende, fundamentalmente, de garantir que a tecnologia certa seja utilizada no momento certo, maximizando o retorno em saúde para cada real investido antes da escalada para terapias de ultra alto custo.

9. REGULAÇÃO COMPARADA E EQUIDADE

O simpósio encerrou-se com uma reflexão sobre a regulação de medicamentos órfãos na União Europeia versus Brasil. A sugestão de adotar um "reembolso condicional" formalizado, onde a incerteza clínica é gerida através de coleta obrigatória de dados de vida real (post-market evidence generation), surge como uma alternativa à judicialização. Por fim, a apresentação sobre equidade trouxe dados contundentes sobre como determinantes sociais (raça, renda, escolaridade) impactam a mortalidade, reforçando que a verdadeira equidade em saúde não é tratar todos como iguais, mas alocar recursos de forma desigual para atender às necessidades desiguais, especialmente em doenças raras que afetam desproporcionalmente grupos vulneráveis, como o espectro da neuromielite óptica em mulheres negras.

A análise comparativa entre os marcos regulatórios da União Europeia e do Brasil revela um descompasso estrutural na forma de lidar com a incerteza clínica inerente aos medicamentos órfãos. Enquanto a Europa consolidou vias de acesso adaptativas, o sistema brasileiro ainda opera sob uma lógica binária de incorporação: a tecnologia é totalmente aceita ou rejeitada. Essa rigidez regulatória cria um "vácuo de acesso" a terapias que, embora promissoras, não dispõem da robustez estatística de grandes ensaios clínicos devido à raridade da patologia. A solução técnica debatida no simpósio aponta para a formalização do "Reembolso Condicionado" no Brasil, um modelo jurídico-administrativo que permite a entrada controlada da tecnologia, condicionando a manutenção do financiamento à comprovação de resultados no mundo real.

A operacionalização desse modelo exige a implementação de protocolos rigorosos de Geração de Evidência Pós-Mercado (Post-Market Evidence Generation). Nesse cenário, a operadora de saúde deixa de assumir integralmente o risco financeiro decorrente da incerteza. Transfere-se parte desse ônus para a indústria farmacêutica através de Acordos de Compartilhamento de Risco (Risk-Sharing Agreements), nos quais o pagamento é vinculado a desfechos clínicos mensuráveis. Se o medicamento não performar na população da carteira conforme os dados de bula, o contrato prevê mecanismos de payback (devolução de valores) ou suspensão do fornecimento, protegendo o mutualismo de gastos ineficientes e transformando a operadora em uma compradora de saúde, e não apenas de insumos.

Essa evolução regulatória apresenta-se como o único antídoto viável contra a epidemia de judicialização da saúde. Atualmente, a negativa administrativa baseada na falta de evidência "padrão-ouro" empurra o beneficiário para o litígio, onde o judiciário, sensibilizado pela vulnerabilidade do paciente, frequentemente concede liminares para compra de medicamentos sem qualquer desconto ou controle de gestão. Ao estabelecer uma via administrativa de acesso condicionado, o sistema de saúde retoma a governança da tecnologia. Troca-se a "judicialização cega", que drena recursos sem contrapartida de dados, por um "acesso monitorado", onde cada paciente tratado gera informações valiosas para a decisão definitiva de incorporação.

Simultaneamente à questão regulatória, o simpósio evidenciou a necessidade urgente de redefinir o conceito de equidade na gestão da saúde. Dados epidemiológicos contundentes demonstraram que determinantes sociais — como raça, renda e escolaridade — atuam como preditores de mortalidade tão ou mais potentes do que a própria biologia tumoral. A "cegueira situacional" do gestor, que trata todos os beneficiários como iguais sob a premissa da universalidade, acaba por perpetuar desigualdades. A verdadeira equidade em saúde não é dar o mesmo a todos (igualdade), mas alocar recursos de forma desigual para atender a necessidades desiguais ("equidade vertical"), reconhecendo que populações vulneráveis partem de um patamar de saúde inferior.

A aplicação prática desse conceito foi ilustrada pelo impacto desproporcional do espectro da neuromielite óptica (NMO) entre mulheres negras. Neste contexto, a responsabilidade da operadora transcende a mera autorização da droga de alto custo. A gestão eficaz exige a implementação de programas de suporte ao paciente que abordem as barreiras sociais à adesão. Se a operadora financia uma terapia de meio milhão de reais, mas ignora que a paciente não possui recursos para transporte ou suporte nutricional adequado, o investimento tecnológico é anulado pela precariedade social. Portanto, a auditoria de excelência deve evoluir para uma visão socio-sanitária, em que o suporte integral é visto não como caridade, mas como uma estratégia de proteção do investimento realizado no tratamento farmacológico.

10. CONCLUSÕES

O 6.º Simpósio de Doenças Raras para Gestores confirmou que o campo das doenças raras deixou de ser uma especialidade de nicho para se tornar um dos maiores desafios estruturais do setor de saúde suplementar brasileiro. A densidade dos temas debatidos — do impacto atuarial das terapias ultrarraras à validação de desfechos substitutos em oncologia, da macroeconomia global do medicamento à invisibilidade do cuidador nas análises de custo-efetividade — reflete a complexidade crescente do ambiente em que gestores, auditores e lideranças operacionais precisam tomar decisões diárias.

Quatro ideias-força atravessaram transversalmente todas as apresentações e mesas de debate, e merecem ser retidas como síntese prática do evento:

1. Gestão preditiva como imperativo — não como opção

O modelo reativo de auditoria retroativa é estruturalmente inadequado para o cenário das doenças raras. A identificação tardia do paciente raro — após anos de odisseia diagnóstica, múltiplas internações e tratamentos sintomáticos equivocados — gera custos muito superiores aos de uma estratégia de rastreamento ativo. A transição para a gestão clínica preditiva, baseada na integração de dados administrativos e clínicos e na navegação proativa do paciente, não é uma iniciativa de excelência: é o piso mínimo de competência para operar neste segmento com sustentabilidade.

2. O custo real é maior do que o que aparece na conta

As análises econômicas que sustentam decisões de incorporação no Brasil sistematicamente subestimam o custo total das doenças raras — porque ignoram o impacto sobre o cuidador, o custo da terminalidade sem cuidados paliativos e o desperdício acumulado na odisseia diagnóstica. Incorporar a perspectiva societária não é um exercício acadêmico: é o argumento econômico mais robusto disponível para gestores que precisam justificar investimentos em tecnologias de alto custo perante conselhos, reguladores e patrocinadores.

3. Acesso e evidência precisam evoluir juntos

O padrão regulatório brasileiro de incorporação binária — tudo ou nada — está desatualizado frente à velocidade da inovação terapêutica em doenças raras. A formalização de mecanismos de reembolso condicionado, acordos de compartilhamento de risco e geração obrigatória de evidência pós-mercado não representa concessão de rigor: representa a única forma de garantir acesso responsável a tecnologias promissoras sem aguardar décadas pela evidência definitiva. Operadoras que dominam esse modelo deixam de ser pagadoras passivas para se tornar agentes ativos da geração de conhecimento clínico no Brasil.

4. Equidade não é tratar todos da mesma forma

A verdadeira equidade em saúde — especialmente em doenças raras — exige reconhecer que populações vulneráveis partem de um patamar inferior de saúde, acesso e recursos. Financiar uma terapia de alto custo sem garantir as condições básicas de adesão — transporte, suporte nutricional, apoio ao cuidador — é transformar um investimento tecnológico em desperdício. A gestão socialmente responsável das doenças raras não é filantropia: é proteção do investimento realizado.

O simpósio encerrou-se com a convicção compartilhada de que o gestor de saúde que compreende as doenças raras compreende, em essência, o futuro de todo o setor: um ambiente de crescente complexidade clínica, pressão econômica estrutural e demanda por decisões tecnicamente fundamentadas, juridicamente seguras e eticamente responsáveis. Os debates aqui registrados não são conclusivos — são um ponto de partida para a construção de um setor suplementar mais preparado, mais justo e mais sustentável.

REFERÊNCIAS

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *European journal of human genetics*. 2020;28(2):165-73.
2. Dharssi S, Wong-Rieger D, Harold M, Terry S. Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):63.
3. Braveman P, Gruskin S. Defining equity in health. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(4):254-8.
4. Tambuyzer E, Vandendriessche B, Austin CP, Brooks PJ, Larsson K, Needleman KIM, et al. Publisher Correction: Therapies for rare diseases: therapeutic modalities, progress and challenges ahead. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(4):291.
5. Facey K, Granados A, Guyatt G, Kent A, Shah N, van der Wilt GJ, et al. Generating health technology assessment evidence for rare diseases. *International journal of technology assessment in health care*. 2014;30(4):416-22.
6. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International journal of technology assessment in health care*. 2007;23(1):36-42.
7. Enya K, Kageyama I, Kobayashi Y, Lim Y, Sengoku S, Kodama K. Evolving Research and Development Landscape for Rare Diseases: Growing Concerns Over Orphan Drug Lag in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(5):1325-37.
8. Doshi JA, Li P, Klebanoff MJ, Lin JK. Inflation Reduction Act Provisions and Medicare Part D Out-of-Pocket Costs for Specialty Drugs. *JAMA Health Forum*. 2025;6(5):e251387.
9. Gammie T, Lu CY, Babar ZU. Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PloS one*. 2015;10(10):e0140002.
10. Charlton V. NICE and fair? Health technology assessment policy under the UK's National Institute for Health and Care Excellence, 1999–2018. *Health Care Analysis*. 2020;28(3):193-227.
11. Kirchmann T, Ewald A, Schönermark M. PHP293-ORPHAN DRUGS IN GERMANY- LESSONS LEARNED FROM AMNOG, BEST AND WORST PRACTICES AND STRATEGIC IMPLICATIONS. *Value in Health*. 2018;21:S200.
12. Chim L, Salkeld G, Kelly P, Lipworth W, Hughes DA, Stockler MR. Societal perspective on access to publicly subsidised medicines: A cross sectional survey of 3080 adults in Australia. *PloS one*. 2017;12(3):e0172971.
13. Lee CK, Proudfoot E, O'Leary B. Access to medicines for rare diseases in Australia: the current climate for reimbursement. *Value in Health*. 2017;20(9):A567-A8.
14. Gurovich Y, Hanani Y, Bar O, Nadav G, Fleischer N, Gelbman D, et al. Identifying facial phenotypes of genetic disorders using deep learning. *Nature medicine*. 2019;25(1):60-4.
15. Neto JDR, Busch J. RWD54 Real-World Healthcare Resource Utilization and Related Costs Associated With Rare Disease in the Brazilian Private Market. *Value in Health*. 2024;27(12):S583.
16. Costanzo A, Llamas-Velasco M, Fabbrocini G, Cuccia A, Rivera-Diaz R, Gaarn Du Jardin K, et al. Tildrakizumab improves high burden skin symptoms, impaired sleep and quality of life of moderate-to-severe plaque psoriasis patients in conditions close to clinical practice. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023;37(10):2004-15.
17. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJ, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):711-20.
18. Kiani-Alikhan S, Gower R, Craig T, Wedner HJ, Kinaciyani T, Aygören-Pürsün E, et al. Once-daily oral berotralstat for long-term prophylaxis of hereditary angioedema: the open-label

extension of the APeX-2 randomized trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2024;12(3):733-43. e10.

19. Farkas H, Peter JG, Stobiecki M, Anderson J, Aygören-Pürsün E, Hagin D, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily berotralstat in patients with hereditary angioedema: APeX-S final results. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2025;135(3):311-9. e6.

20. Shore N, Morgans AK, Boegemann M, Gallagher E, Paracha N, Serafini P, et al. Radiological progression-free survival as a surrogate for overall survival in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A bivariate meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2025;223:115513.

21. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18. 2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nature medicine*. 2023;29(8):2133-41.

22. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *Bmj*. 2024;385.

23. Moehler M, Yoon HH, Wagner DC, Yang S, Shi J, Zhang Y, et al. Concordance Between the PD-L1 Tumor Area Positivity Score and Combined Positive Score for Gastric or Esophageal Cancers Treated With Tislelizumab. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2025;38(9):100793.

24. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Gaidano G, Gonzales-Barca E, Jurczak W, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica*. 2023;109(2):553.

1.