

Ultraexpensive gene therapies, industry interests and the right to health: the case of onasemnogene abeparvovec in Brazil

Adriana Mitsue Ivama-Brummell ^{1,2}, Anita K Wagner,³ Vera Lúcia Edais Pepe,⁴ Huseyin Naci²

To cite: Ivama-Brummell AM, Wagner AK, Pepe VLE, *et al.* Ultraexpensive gene therapies, industry interests and the right to health: the case of onasemnogene abeparvovec in Brazil. *BMJ Global Health* 2022;**7**:e008637. doi:10.1136/bmjgh-2022-008637

Handling editor Seye Abimbola

Received 26 January 2022
Accepted 6 February 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

¹Executive Secretariat of the Drug Market Regulation Chamber, Brazilian Health Regulatory Agency, Brasília, Distrito Federal, Brazil

²Department of Health Policy, The London School of Economics and Political Science, London, UK

³Population Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

⁴National School of Public Health Sergio Arouca, Department of Health Administration and Planning, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Correspondence to

Dr Adriana Mitsue Ivama-Brummell;
adriana.ivama@anvisa.gov.br

INTRODUCTION

The US Food and Drug Administration (FDA) approval of onasemnogene abeparvovec in 2019 has been a matter of significant controversy. Onasemnogene abeparvovec is a gene therapy indicated for children less than 2 years old with a certain type of spinal muscular atrophy (SMA). Its clinical development benefited from considerable public funding.^{1,2} When the medicine received the green light from the FDA, it was hailed as a ‘cure’ for this debilitating and life-threatening condition. At a list price of US\$2 125 000 for a one-time infusion, onasemnogene abeparvovec is the most expensive drug treatment to date.¹ Much has been written about the drug’s price, the uncertainties about its efficacy and payer strategies to facilitate access to the treatment for severely ill children in high-income countries.¹

The dilemmas faced by families, decision-makers and health systems in middle-income countries have received relatively less attention. The ongoing saga of onasemnogene abeparvovec in Brazil illustrates the ever-growing chasm between the promise of medical innovation and affordable access for those who need it, in the context of a complex upper middle-income country health system that also influences health regulation in other Latin American countries.³

As the first Latin American regulator to do so, Brazil’s Anvisa (Brazilian Health Regulatory Agency) granted marketing authorisation to onasemnogene abeparvovec for the treatment of SMA on 17 August 2020. SMA affects approximately 250–300 newborns in Brazil every year.⁴ The approval was based on data that were nearly identical to those for the initial US FDA approval: three single-arm clinical trials involving a total of 48 patients. Following regulatory approval, important uncertainties remained about the long-term safety and clinical effectiveness of the drug.¹

Summary box

- ▶ Onasemnogene abeparvovec—the world’s most expensive treatment to date—received Brazilian marketing authorisation for the treatment of spinal muscular atrophy in August 2020.
- ▶ In the absence of convincing evidence supporting the drug’s added therapeutic benefit over existing alternatives, the Brazilian drug pricing authority later approved a maximum price that was 77% lower than the manufacturer’s intended price.
- ▶ In response, the drug’s manufacturer decided not to commercialise onasemnogene abeparvovec in Brazil.
- ▶ Yet, courts have obliged the Ministry of Health to fund the treatment citing the right to health legislation, at prices that are more than three times higher than the maximum approved price in the country.
- ▶ The case of onasemnogene abeparvovec in Brazil highlights the ever-growing chasm between the promise of medical innovation and affordable access for those who need it in resource-constrained health systems.

According to the latest results of an ongoing single-arm study, the therapy does not appear to be as effective as initially thought.¹⁵

In the absence of convincing evidence supporting the treatment’s added therapeutic benefit over existing alternatives, the Brazilian drug pricing authority [Drug Market Regulation Chamber (CMED)] approved in December 2020 a maximum provisional price that was 77% lower than the manufacturer’s intended price (BRL2.9 million; US\$531 173.2; £396 516.4).⁶ Brazil was not alone in recommending such substantial price reductions for onasemnogene abeparvovec, as health authorities in several high-income countries, based on limitations in clinical evidence, recommended price reductions that ranged from 50% to 90% of the manufacturer’s asking price (table 1).

Table 1 Appraisal of onasemnogene abeparovvec and recommendations from different health authorities

Country	Canada	France	Germany	The Netherlands	England
Authority	CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) (published on 26 March 2021)	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) [French National Authority for Health] (published on 16 December 2020)	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> (G-BA) [Federal Joint Committee] (published on 20 January 2022)	<i>Zorginstituut Nederland</i> (ZIN) [The National Health Care Institute] (published on 4 April 2021)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (published on 7 July 2021)
Indication	Treatment of paediatric patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with biallelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene and three or fewer copies of SMN2 gene, or infantile-onset SMA.	Patients with 5q SMA with a biallelic mutation of the SMN1 gene and having a clinical diagnosis of SMA type 1, or patients with 5q SMA with a biallelic mutation of the gene SMN1 and up to three copies of the SMN2 gene.	Patients with 5q-associated SMA with a biallelic mutation in SMN1 gene and one clinically diagnosed SMA type 1, or up to three copies of the SMN2 gene.	Patients with SMA: <ul style="list-style-type: none"> ▶ All symptomatic patients with SMA type 1. ▶ Presymptomatic patients with SMA with up to three copies of the SMN2 gene. 	Expected to be indicated for the single treatment of 5q13 SMA type 1.
Paediatric population	Health Canada (≥ 8 months of age): the efficacy and safety of onasemnogene abeparovvec in paediatric patients 8 months of age and older at the time of infusion have not been established in clinical trials.	EMA: there is limited experience in patients 2 years of age and older with body weight above 13.5 kg. The safety and efficacy of onasemnogene abeparovvec in these patients have not been established.	EMA: there is limited experience in patients 2 years of age and older with body weight above 13.5 kg. The safety and efficacy of onasemnogene abeparovvec in these patients have not been established.	EMA: there is limited experience in patients 2 years of age and older with body weight above 13.5 kg. The safety and efficacy of onasemnogene abeparovvec in these patients have not been established.	MHRA: there is limited experience in patients 2 years of age and older with body weight above 13.5 kg. The safety and efficacy of onasemnogene abeparovvec in these patients have not been established.
Recommendation	Conditional recommendation to be reimbursed for the treatment of paediatric patients with 5q SMA with biallelic mutations in the SMN1 gene. Conditioned to initiation criteria, prescribing conditions and price reduction.	Reimbursement for the treatment of patients with 5q SMA (biallelic mutation of SMN1 gene), with a clinical diagnosis of SMA type 1 and type 2 or presymptomatic, with up to three copies of the SMN2 gene.	No added benefit of onasemnogene abeparovvec has been proven for any type of SMA.	Cost-effectiveness is unfavourable and very uncertain. Conditional recommendation to be included in the insured package with price reduction, pay for performance and joint price negotiation with Belgium and Ireland.	Recommended to be offered at the NHS under managed access agreement, including additional data collection.

Continued

Table 1 Continued

Country	Canada	France	Germany	The Netherlands	England
Limitations	Major limitations are the lack of a concurrent control group that precludes a precise estimation of the magnitude of benefit and lack of information on the long-term comparative clinical effectiveness of onasemnogene abeparvovec versus comparators.	Uncertainties of long-term effect and significant limitation related to the absence of a robust direct or indirect comparison with nusinersen, which does not make it possible to know exactly the place of onasemnogene abeparvovec in the therapeutic strategy of patients with SMA type 1.	No direct comparison studies were available. In addition, different exclusion criteria and study populations (age, severity of disease) in the different studies make comparisons difficult. No suitable data were available for three of the four research questions.	Uncertainties about the long-term effects and the use of additional treatments (such as nusinersen).	Small sample sizes in all clinical trials; naive comparison of the indirect comparison with nusinersen does not preserve within-study randomisation or consider differences in study effects, all results should be interpreted with caution.
Recommended price reduction	More than 90%.	Recommend an agreement with additional data collection.	Collection of further evidence.	At least 50%, pay for performance.	Managed access agreement with further data collection.
Sources	CADTH: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0649_Zolgensma - CDEC Final Recommendation March 26%2C 2021 for posting.pdf (accessed on 20 January 2022)	HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/zolgensma_161220_summary_ct18743.pdf (accessed on 20 January 2022)	G-BA: https://www.g-ba.de/beschluesse/5246/ (accessed on 25 January 2022)	Zin: https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/adviezen/2021/04/23/acp-advies-over-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma (accessed on 20 January 2022)	NICE: https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-9191287693 (accessed on 20 January 2022)

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canada); EMA, European Medicines Agency (Europe); MHRA, Medicines and Health Products Regulatory Agency (UK); NHS, National Health Service; SMA, spinal muscular atrophy; SMN, survival motor neuron.

Box 1 Litigation or 'judicialization' and the right to health in the Brazilian Unified Health System

In Brazil, the right to health is a constitutional right. The Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*, known as SUS) is a universal national health system, free at the point of care. It is decentralised; the federal level, states and municipalities share its governance and funding through tax revenue and social contributions. Health expenditure corresponded to 9.1% of gross domestic product (GDP) in 2015, with public spending accounting for 42.8%, and 75% of Brazilians relying solely on SUS. About 5% of families, disproportionately poor, incur catastrophic out-of-pocket expenditures due to the cost of certain medicines not covered free of charge by SUS.

Marketing authorisation by the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) and maximum price approval by the Drug Market Regulation Chamber (CMED) are mandatory for medicines to reach the Brazilian market. CMED is responsible for the economic regulation of the pharmaceutical market for promoting sustainable access to medicines. All authorised prices are publicly available. Medicines and other health technologies need to be assessed by the National Commission for the Incorporation of Technologies in the SUS (Conitec) and approved by the Ministry of Health to be provided by the SUS.¹¹

Health litigation or *judicialisation* occurs in many countries where a 'right to health' legal framework clashes with limited government resources and is very common in Brazil, Colombia and South Africa. Lawsuits can contribute to increasing inequalities by forcing the allocation of resources for unplanned expenses under an already constrained budget, posing an ethical dilemma for the payer.¹² Patient advocacy groups and law firms, often financed by pharmaceutical companies, support families in the process of suing for government coverage of a therapy, specifically a highly priced medicine.¹³

In several court cases, medicines were provided even before marketing authorisation and price approval, at much higher prices than authorised by CMED.¹³ Judges have been found to rule frequently in favour of patients and their families. In addition, patients can apply for anticipated or urgent relief measures, even before the court decision is issued.

Costs of lawsuits increased from 8% in 2012 to 22% of the public pharmaceutical expenditure on specialty medicines in 2018, of which 20 medicines were responsible for 95% of the expenditures following lawsuits, 60% of them without marketing authorisation and none of them approved to be covered by the SUS.¹⁴ Exceptions for SUS coverage of medicines not yet approved should be based on recommendations by the National Council of Justice (CNJ). In 2015, the Technical Support Centres of the Judiciary Power (NATJUS) and its repository of technical documents (e-NATJUS) were created to provide evidence-based support for the State Courts of Justice and the Federal Regional Courts' decision-making in litigation cases related to health. In addition, the High Court established parameters for judicial decisions, the thesis of general repercussion, and the CNJ established consensus (*enunciados*) to guide future lawsuit decisions. In 2020, the CNJ stated that the SUS should not provide medicines without proven efficacy, safety and marketing authorisation by Anvisa. The challenge is to make sure the court decisions are aligned with these recommendations.

Nevertheless, in March 2021, after the rejection of its first appeal of the pricing decision, the drug's manufacturer, Novartis, issued a public statement arguing that the authorised price was commercially unviable 'in view of the research and development, production, logistics and distribution costs'. The manufacturer later appealed to the CMED Minister's council and decided not to commercialise the treatment in Brazil, urging the authorities to consider the innovative value of the therapy.⁷ As of January 2022, the case had not yet been resolved. The medicine therefore remains unavailable in Brazil—at least officially.

RIGHT TO HEALTH

While the regulatory assessment of the treatment was underway, families of children with SMA sued the government for immediate access to onasemnogene abeparvovec on the grounds of the right to health legislation. The courts have obliged the Ministry of Health to provide families of patients with the resources to import the therapy at prices considerably higher than those ultimately approved in the country (box 1).

The court cases have been accompanied by an intensely politicised and concerted media campaign with celebrities advocating for the regulatory approval and reimbursement of the drug. Import tax for the therapy was waived ahead of marketing authorisation, and two bills currently in the Brazilian Congress propose the mandatory provision of onasemnogene abeparvovec by the

Ministry of Health without any health technology assessment, even though the latter is a legally mandated step for any medicine or technology to be incorporated into the Brazilian Unified Health System.⁸

By October 2021, court decisions had forced the Ministry of Health to fund the treatment of 46 patients with onasemnogene abeparvovec, at a total cost of US\$79 million (£58.9 million). The average cost of the drug (US\$1.7 million, £1.3 million) per patient is more than triple the maximum approved price by the Brazilian CMED. Lawsuits against states and private health insurance plans resulted in additional mandates for payment, including children older than 2 years for whom the therapy is not indicated in Brazil.

The court-mandated provision of onasemnogene abeparvovec comes with high opportunity costs, as the Ministry is obliged to provide the resources for patients to import the drug at unregulated prices. The resources spent by the Ministry of Health on the treatment of 46 patients would have been more than sufficient to treat all babies born with SMA type 1 in Brazil in a year (189 patients) at the approved maximum government procurement price. At least US\$60 million (£44.6 million) (75% of the expenditures on the therapy) could have been saved if their treatments were purchased at the approved maximum government procurement price. The lawsuit expenses correspond to 3.8% of the Ministry of Health's entire pharmaceutical expenditures in 2020, enough to treat 5805 patients with specialty drugs (10.3% of the expenditure on specialty medicines) in the

same year or to procure 4.3 million doses of the COVID-19 vaccine.⁹

WHAT IS AT STAKE?

Brazil has a universal health system with regulatory, pricing and reimbursement frameworks carefully designed to provide access to medicines to its population while stewarding limited resources. CMED's mandate is to ensure that prices are commensurate with drug benefits within the constraints of affordability. The manufacturer of onasemnogene abeparvovec did not comply with the Brazilian regulator's pricing decision. Instead, the drug's manufacturer benefited from a combination of judicial routes, efforts to change the legislation and an extensive media presence—all conducted through proxies—to promote a narrative that pricing policies are responsible for restricting patient access to innovative medicines. This case shows how a country's regulatory and pricing system can be rendered ineffective and indeed the entire health system threatened when powerful multinational pharmaceutical companies do not respect its underlying principles and the legal system inadvertently facilitates an industry strategy that exploits the vulnerabilities of the country's governance.

CONCLUSION

The right to health is an important achievement in Brazil. It is necessary to ensure access to appropriate care for those who need it. Exploitation of that right through judicialisation of onasemnogene abeparvovec access has placed on the society the burden of funding the provision of an extremely expensive medicine with high opportunity costs. Efforts are needed to minimise the impacts of current and avoid future lawsuits, and to enforce the application of the existing regulatory, pricing and coverage regulations to prevent provision of new medicines without robust evidence at excessively high prices and enormous societal cost.

The unfolding saga of onasemnogene abeparvovec reminds us that the regulation and pricing of medicines is at the intersection of societal values, science, medical culture, patient needs and expectations, economics and politics.¹⁰ We therefore suggest that corporate social responsibility, market approval, pricing and reimbursement policies be considered in a broader, societal context.

Contributors AMIB and HN had substantial contributions to the conception of the work. AMIB was responsible for drafting the work and data acquisition. All authors had substantial contributions to the analysis and interpretation of the data, revised critically and approved the final version of the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Disclaimer The views expressed in this commentary do not necessarily reflect those of the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa) or the Executive Secretariat of the Drug Market Regulation Chamber (SCMED).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval This study does not involve human participants.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement The information on pharmaceutical expenditure and prices is publicly available. The expenditure and number of patients receiving onasemnogene abeparvovec were provided by the Ministry of Health under the provisions of the Brazilian Law of Access of Information (LAI). Novartis later removed the original statement issued on March 8th 2021 (<https://www.novartis.com.br/news/atualizacao-sobre-o-preco-de-zolgensma>) from their website. A copy of the original statement is available from the first author upon request.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Adriana Mitsue Ivama-Brummell <http://orcid.org/0000-0002-0255-5910>

REFERENCES

- 1 Darrow JJ, Sharma M, Shroff M, *et al*. Efficacy and costs of spinal muscular atrophy drugs. *Sci Transl Med* 2020;12:9–12.
- 2 Knowledge Ecology International (KEI). Charity and NIH funding related to Zolgensma, 2019. Available: <https://www.keionline.org/charity-nih-funding-related-to-zolgensma> [Accessed 24 Jan 2022].
- 3 Colbert A, Rintoul A, Simão M, *et al*. Can affordability and innovation coexist for medicines? *BMJ* 2020;368:l7058.
- 4 Riera R, Bagattini Ângela Maria, Pachito D. Eficácia, segurança E aspectos regulatórios DOS medicamentos órfãos para doenças raras: O caso Zolgensma®. *CIADS* 2019;8:48–59.
- 5 Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, *et al*. Five-Year extension results of the phase 1 start trial of Onasemnogene Abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021;78:834–41.
- 6 Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos, 2021. Available: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos> [Accessed 24 Jan 2022].
- 7 Novartis. Atualização sobre o preço de Zolgensma® | Novartis Brasil, 2021. Available: <https://www.novartis.com.br/news/atualizacao-sobre-o-preco-de-zolgensma> [Accessed 20 Apr 2021].
- 8 Soárez PC De. Health technology assessment: informed by science or in the service of politics? *Rev Saude Publica* 2021.
- 9 Brasil. Tribunal de Contas da União (TCU). Despesa Pública - Portal da transparência. Available: <https://www.portaltransparencia.gov.br/despesas?ano=2020> [Accessed 28 Oct 2021].
- 10 Lexchin J. *Private profits vs public policy: the pharmaceutical industry and the Canadian state*. Toronto: University of Toronto Press, 2016.
- 11 Ivama-Brummell AM, Ortiz JA, Pingret D. 18 years of economic regulation of medicines in Brazil: outcomes, challenges and lessons learnt. *J Pharm Policy Pract* 2019;12:14–15.
- 12 Lamprea E. The Judicialization of health care: a global South perspective. *Annu Rev Law Soc Sci* 2017;13:431–49.
- 13 Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, *et al*. The case of eculizumab: litigation and purchases by the Brazilian Ministry of health. *Rev Saude Publica* 2020;54:22.
- 14 Brasil. Ministério da Economia. Conselho de Monitoramento de Avaliação de Políticas Públicas. Relatório de Avaliação: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Brasília, 2019. Available: <https://www.gov.br/economia/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/conselhos-e-orgaos-colegiados/cmep/politicas/2019/gastos-diretos/relatorio-de-avaliacao-cmag-2019-ceaf> [Accessed 8 May 2021].

Terapias gênicas ultra-caras, interesses da indústria e o direito à saúde: o caso do onasemnogeno abeparvoveque no Brasil

Adriana M Ivama-Brummell,^{1,2} Anita K Wagner,³ Vera Lúcia Edais Pepe,⁴ Huseyin Naci²

1. Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, Distrito Federal, Brasil
2. Department of Health Policy, London School of Economics and Political Science, Londres, Reino Unido
3. Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Estados Unidos
4. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Departamento de Administração e Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

Citar como: Ivama-Brummell AM, Wagner AK, Pepe VLE, et al. Ultraexpensive gene therapies, industry interests and the right to health: the case of onasemnogene abeparvovec in Brazil. *BMJ Global Health* 2022;0:e008637. doi:10.1136/bmjgh-2022-008637

Resumo

- Onasemnogeno abeparvoveque – o medicamento mais caro do mundo até o momento – foi registrado, no Brasil, para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) em agosto de 2020.
- Na ausência de evidências convincentes que subsidiassem o benefício terapêutico adicional sobre as alternativas já existentes, a autoridade brasileira que regula os preços aprovou um preço máximo 77% menor que o pretendido pela empresa detentora do registro.
- Em resposta, a detentora do registro decidiu não comercializar o onasemnogeno abeparvoveque no Brasil.
- Entretanto, os tribunais têm obrigado o Ministério da Saúde a financiar o tratamento citando a legislação de direito à saúde, a preços mais de 3 vezes superiores ao preço máximo aprovado no país.
- O caso do onasemnogeno abeparvoveque no Brasil chama a atenção para o abismo crescente entre a promessa de inovação médica e o acesso por aqueles que dela necessitam, em sistemas de saúde com restrições orçamentárias.

Palavras-chaves: saúde da criança; economia da saúde; política de saúde; sistemas de saúde; tratamento

Terapias gênicas ultra caras, interesses da indústria e o direito à saúde: o caso do onasemnogeno abeparvoveque no Brasil

Introdução

A aprovação do onasemnogeno abeparvoveque pela agência reguladora americana - Food and Drug Administration (FDA) -, em 2019, tem sido um assunto significativamente controverso. Onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica indicada para crianças menores de 2 anos de idade, portadoras de um certo tipo de atrofia muscular espinhal (AME), cujo desenvolvimento clínico beneficiou-se consideravelmente de recursos públicos.^{1,2} Quando recebeu o "sinal verde" pelo FDA, o medicamento foi saudado como uma "cura" para esta condição debilitante e que põe em risco a vida. Ao preço de USD 2,125,000 por uma única infusão, onasemnogeno abeparvoveque é o tratamento medicamentoso mais caro do mundo até o momento.¹ Desde então, muito tem sido escrito sobre o preço do medicamento, as incertezas sobre sua eficácia e estratégias de pagamento para facilitar o acesso ao tratamento de crianças com quadros graves nos países de alto ingresso.¹

Os dilemas enfrentados pelas famílias, tomadores de decisão e sistemas de saúde nos países de médio ingresso têm recebido menor atenção. A atual saga do onasemnogeno abeparvoveque no Brasil ilustra o abismo em constante crescimento entre a promessa de inovação em saúde e o acesso por aqueles que dela realmente necessitam, no contexto complexo do sistema de saúde em país de médio-alto-ingresso que também influencia a regulação em saúde em outros países da América Latina.³

A primeira autoridade reguladora latinoamericana a conceder registro sanitário para o onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME foi a agência brasileira Anvisa, em 17 de agosto de 2020. A AME afeta aproximadamente 250 a 300 recém-nascidos no Brasil a cada ano.⁴ A aprovação foi baseada em dados quase idênticos àqueles usados para o registro inicial na FDA: três ensaios clínicos de braço único envolvendo um total de 48 pacientes. Após a concessão do registro, importantes incertezas sobre a segurança e a efetividade clínica do medicamento ainda permanecem.¹ Resultados de estudo de braço único em andamento indica que esta terapia gênica pode não ser tão efetiva como se pensava inicialmente.^{1,5}

Na ausência de evidências convincentes que subsidiassem o benefício terapêutico adicional sobre as alternativas já existentes, a autoridade que regula os preços de medicamentos no Brasil [Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)], aprovou, em dezembro de 2020, um preço máximo provisório 77% menor que o pleiteado pelo fabricante (R\$ 2.9 milhões; USD 531,173.2; GBP 396,516.4).⁶ O Brasil não foi o único país a recomendar substancial redução de preço para o onasemnogeno abeparvoveque, já que autoridades de saúde de países de alto-ingresso, baseadas em limitações das evidências clínicas, recomendaram reduções de preço que variaram de 50 a 90% do pleiteado pelo fabricante (Tabela 1).

[Tabela 1]

No entanto, em março de 2021, após a rejeição de seu primeiro recurso da decisão de preços, a indústria detentora de registro, Novartis, emitiu uma declaração pública argumentando que o preço autorizado era comercialmente inviável "tendo em vista os custos de pesquisa e desenvolvimento, produção, logística e distribuição". Em seguida, o fabricante recorreu ao Conselho de Ministros da CMED e decidiu não comercializar o tratamento no Brasil, instando as autoridades a considerar o valor

inovador da terapia.⁷ Até janeiro de 2022, a apelação ainda não havia sido resolvida. O medicamento continuava indisponível no Brasil, pelo menos oficialmente.

Direito à saúde

Enquanto a avaliação regulatória estava em andamento, famílias de crianças com SMA judicializaram o acesso imediato ao onasemnogeno abeparvoveque, com base legal no direito à saúde. Os tribunais têm obrigado o Ministério da Saúde a fornecer às famílias dos pacientes os recursos para importar a terapia a preços consideravelmente superiores aos aprovados no país (Quadro 1).

[Quadro 1]

Os processos judiciais têm sido acompanhados por uma orquestrada campanha de mídia, intensamente politizada, com celebridades defendendo a aprovação regulatória e a incorporação do medicamento. O imposto de importação para o tratamento foi suspenso, mesmo antes do registro do medicamento no país, e dois [Projetos de Lei em andamento no Congresso Nacional](#) propõem a obrigatoriedade da provisão de onasemnogeno abeparvoveque pelo Ministério da Saúde, sem qualquer avaliação de tecnologia em saúde, embora este seja um passo legalmente obrigatório para que qualquer medicamento ou tecnologia seja incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS).⁸

Até outubro de 2021, decisões judiciais obrigaram o Ministério da Saúde a financiar o tratamento de 46 pacientes com onasemnogeno abeparvoveque, a um custo total de US\$ 79 milhões (58,9 milhões de libras esterlinas). O custo médio do medicamento (USD 1,7 milhão, 1,3 milhão de libras esterlinas) por paciente é mais do que o triplo do preço máximo aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Ações judiciais contra estados e planos de saúde resultaram em mandatos adicionais de pagamento, incluindo crianças maiores de 2 anos para as quais a terapia não é indicada no Brasil.

A provisão judicial de onasemnogeno abeparvoveque vem associada a altos custos de oportunidade, uma vez que o Ministério da Saúde é obrigado a fornecer os recursos para que os pacientes importem o medicamento a preços não regulados. Os recursos gastos pelo Ministério da Saúde, no tratamento de 46 pacientes, teriam sido mais do que suficientes para tratar todos os bebês nascidos com SMA 1 no Brasil em um ano (189 pacientes) pelo preço máximo aprovado de aquisição governamental. Pelo menos USD 60 milhões (44,6 milhões de libras esterlinas) (75% dos gastos com a terapia gênica) teriam sido economizados se a compra fosse realizada pelo preço máximo de venda ao governo (PMVG) aprovado. As despesas com ações judiciais deste único medicamento corresponderam a 3,8% do gasto total com Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde em 2020. Seria suficiente para tratar 5.805 pacientes com medicamentos do componente especializado (10,3% dos gastos com medicamentos do componente especializado da Assistência Farmacêutica) no mesmo ano ou para adquirir 4,3 milhões de doses da vacina COVID-19.⁹

O que está em jogo?

O Brasil tem um sistema de saúde universal com marcos de regulação, precificação e incorporação cuidadosamente desenhados para garantir o acesso a medicamentos pela sua população, enquanto gerencia seus recursos limitados. O papel da CMED é garantir que os preços dos medicamentos sejam acessíveis, de acordo com os

benefícios terapêuticos adicionais. O detentor de registro do onasemnogeno abeparvoveque não acatou a decisão de preços do regulador brasileiro. Ao invés disso, beneficia-se de uma combinação de demandas judiciais, esforços para a mudança na legislação e ampla presença midiática – tudo realizado por meio de “proxies” – para promover uma narrativa de que a política de precificação é a responsável por restringir o acesso do paciente aos medicamentos inovadores. Este caso demonstra como o sistema regulatório e de preços de um país pode se tornar ineficaz e, de fato, todo o sistema de saúde pode estar ameaçado, quando poderosas empresas farmacêuticas multinacionais não respeitam seus princípios e o sistema judicial facilita, ainda que inadvertidamente, uma estratégia da indústria que explora vulnerabilidades da governança do país.

Conclusão

O direito à saúde é uma conquista importante no Brasil. É necessário garantir o acesso ao cuidado adequado para quem precisa. A exploração desse direito, por meio da judicialização do acesso ao onasemnogeno abeparvovec, coloca na sociedade o fardo do financiamento de um medicamento extremamente caro, com elevados custos de oportunidade. Esforços são necessários para minimizar os impactos dos processos atuais e evitar processos futuros, bem como para garantir o cumprimento e respeito à aplicação das normas de regulação, precificação e de incorporação existentes, para impedir a provisão de novos medicamentos sem evidências robustas a preços excessivamente altos e com enormes custos sociais.

Os desdobramentos desta saga do onasemnogeno abeparvoveque nos fazem lembrar que a regulação e a precificação de medicamentos estão na intersecção de valores sociais, ciência, cultura médica, necessidades e expectativas do paciente, economia e política [politics].¹⁰ Sugerimos, portanto, que a responsabilidade social corporativa, as políticas de registro sanitário, de precificação e de incorporação sejam consideradas no contexto mais amplo, da sociedade.

References

- 1 Darrow JJ, Sharma M, Shroff M, Wagner AK. Efficacy and costs of spinal muscular atrophy drugs. *Sci Transl Med* 2020; **12**: 9–12. DOI:10.1126/scitranslmed.aay9648
- 2 Knowledge Ecology International (KEI). Charity and NIH funding related to Zolgensma. 2019. <https://www.keionline.org/charity-nih-funding-related-to-zolgensma> (accessed Jan 24, 2022).
- 3 Colbert A, Rintoul A, Simão M, Hill S, Swaminathan S. Can affordability and innovation coexist for medicines? *BMJ*. 2020; **368**: 115. DOI: 10.1136/bmj.l7058
- 4 Riera R, Bagattini ÂM, Pachito D. Eficácia, segurança e aspectos regulatórios dos medicamentos órfãos para doenças raras: o caso Zolgensma®. *Cad Ibero-Americanos Direito Sanitário* 2019; **8**: 48–59. DOI: 10.17566/ciads.v8i3.538
- 5 Mendell J, Al-Zaidy S, Lehman M, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* 2021; **78**: 834–41. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2021.1272
- 6 Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos. 2021. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

- 7 Novartis. Atualização sobre o preço de Zolgensma® | Novartis Brasil. <https://www.novartis.com.br/news/atualizacao-sobre-o-preco-de-zolgensma> (accessed April 20, 2021).
- 8 Soárez PC De. Health Technology Assessment: informed by science or in the service of politics? *Rev Saude Publica* 2021. DOI:10.11606/s1518-8787.2021055003234.
- 9 Brasil. Tribunal de Contas da União (TCU). Despesa Pública - Portal da transparência. <https://www.portaltransparencia.gov.br/despesas?ano=2020> (accessed Oct 28, 2021).
- 10 Lexchin J. Private profits vs public policy: the pharmaceutical industry and the Canadian state. Toronto: University of Toronto Press, 2016.
- 11 Ivama-Brummell AM, Ortiz JA, Pingret D, Andrade RR de, Santana JR, Safatle LP. 18 years of economic regulation of medicines in Brazil: outcomes, challenges and lessons learnt. *J Pharm Policy Pract* 2019; **12**: 14–5.
- 12 Lamprea E. The Judicialization of Health Care: A Global South Perspective. *Annu Rev Law Soc Sci* 2017; **13**: 431–80. DOI:10.1146/annurev-lawsocsci
- 13 Caetano R, Rodrigues PHA, Corrêa MCV, Villardi P, Osorio-de-Castro CGS. The case of eculizumab: Litigation and purchases by the Brazilian ministry of health. *Rev Saude Publica* 2020; **54**. DOI:10.11606/S1518-8787.2020054001693.
- 14 Brasil. Ministério da Economia. Conselho de Monitoramento de Avaliação de Políticas Públicas. Relatório de Avaliação: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Brasília, 2019 <https://www.gov.br/economia/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social/conselhos-e-orgaos-colegiados/cmap/politicas/2019/gastos-diretos/relatorio-de-avaliacao-cmag-2019-ceaf> (accessed May 8, 2021).

Contribuições AMIB e HN tiveram contribuições substanciais na concepção do trabalho, AMIB foi responsável pela elaboração da versão preliminar e aquisição dos dados. Todos os autores tiveram uma contribuição substancial na análise e interpretação dos dados, revisaram criticamente e aprovaram a versão final do manuscrito e concordam em serem responsáveis por todos os aspectos do trabalho.

Financiamento Os autores não declararam apoio financeiro específico para a preparação deste manuscrito por alguma agência de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Isenção de responsabilidade As opiniões expressas neste comentário não refletem necessariamente as da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) ou da Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (SCMED).

Interesses concorrentes Nenhum declarado.

Consentimento do paciente para publicação não aplicável.

Aprovação ética este estudo não envolve participação de seres humanos.

Proveniência e revisão por pares não comissionado; revisado por pares externamente.

Declaração de disponibilidade de dados A informação do gasto farmacêutico e preços são publicamente disponíveis. O gasto e número de pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoeque foram fornecidos pelo Ministério da Saúde por meio da Lei de Acesso à Informação (LAI). Novartis removeu a declaração original publicada

no dia 08 de março de 2021 do seu website (<https://www.novartis.com.br/news/atualizacao-sobre-o-preco-de-zolgensma>). A cópia da declaração original está disponível mediante solicitação ao primeiro autor.

Acesso livre Este é um artigo de acesso livre distribuído de acordo com a licença Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), que permite que outros distribuam, remixem, adaptem, elaborem sobre este trabalho de forma não comercial, e licenciem seus trabalhos derivados em termos diferentes, desde que o trabalho original seja devidamente citado, seja dado o crédito apropriadamente, sejam indicadas quaisquer alterações feitas, e não seja para uso comercial.

Veja: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

Tabela 1. Avaliação do onasemnogeno abeparvoveque e recomendações de diferentes autoridades sanitárias

País	Canadá	França	Alemanha	Holanda	Inglaterra
Autoridade	CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) [Comitê de Especialistas em Medicamentos da CADTH] [publicado em 26 de março de 2021]	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) [Autoridade de Saúde Francesa] [publicado em: 16 de dezembro de 2020]	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i> [Comissão Conjunta Federal] [publicado em: 20 de janeiro de 2022]	<i>Zorginstituut Nederland (ZIN)</i> [Instituto Nacional de Saúde] [publicado em: 24 de abril de 2021]	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados] [publicado em: 07 de julho de 2021]
Indicação	Tratamento de pacientes pediátricos com AME 5q com mutação bialélica no gene SMN1 e até três cópias do gene SMN2, ou AME de início infantil.	Pacientes com atrofia muscular espinhal 5q com mutação bialélica do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo 1, ou – pacientes com AME tipo 1, ou – pacientes com AME 5q e mutação bialélica do gene SMN1 e até três cópias do SMN2.	Pacientes com AME associada a 5q com mutação bialélica no gene SMN1 e um diagnóstico clínico de SMA tipo 1, ou até 3 cópias do gene SMN2.	Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME): • Todos os pacientes com AME tipo 1 sintomáticos • Pacientes pré-sintomáticos com AME tipo 3 e gene SMN2.	Espera-se que sejam incluídos tratamentos de pacientes de AME 5q13 tipo 1.
População pediátrica	Health Canada : (≥ 8 meses de idade): A eficácia e segurança do onasemnogeno abervoveque em pacientes pediátricos de 8 meses de idade ou mais ao tempo da infusão não foi estabelecida nos estudos clínicos.	EMA : Há uma limitada experiência com pacientes com dois anos de idade ou mais velhos ou peso corporal acima de 13.5 kg. A segurança e eficácia de onasemnogene abervoveque nestes pacientes não foi estabelecida.	EMA : Há uma limitada experiência com pacientes com dois anos de idade ou mais velhos ou peso corporal acima de 13.5 kg. A segurança e eficácia de onasemnogene abervoveque nestes pacientes não foi estabelecida.	EMA : Há uma limitada experiência com pacientes com dois anos de idade ou mais velhos ou peso corporal acima de 13.5 kg. A segurança e eficácia de onasemnogene abervoveque nestes pacientes não foi estabelecida.	MHRA : Há uma experiência limitada para pacientes com dois anos de idade ou mais ou com peso corporal acima de 13.5 kg. A segurança e eficácia do onasemnogene abeparvoveque nestes pacientes não foi estabelecida.

País	Canadá	França	Alemanha	Holanda	Inglaterra
Recomendação	Recomendação condicional de reembolso para o tratamento de pacientes com 5q atrofia muscular espinhal (AME) com mudanças bialélicas no gene do neurônio motor 1 (SMN1). Condicionado aos critérios de início, prescrição e condições de redução de preços.	Reembolso para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q (mutação bialélica do gene SMN1), com diagnóstico clínico de AME tipos I e II ou pré-sintomáticos, com até 3 cópias do gene SMN2.	O benefício terapêutico adicional do onasemnogeno abeparvoveque não foi comprovado para nenhum tipo de AME.	O custo-efetividade é desfavorável e muito incerto. Recomendação condicional para inclusão no pacote de cobertura com redução de preço, pagamento por desempenho, e negociação de preços conjunta com Bélgica e Irlanda.	Recomendado para ser oferecido no NHS sob acordo de acesso gerenciado, incluindo coleta de dados adicionais.
Limitações	As maiores limitações são a ausência de grupo controle concorrente que impede uma estimativa precisa da magnitude do benefício e a ausência de informação comparativa de efetividade clínica de longo prazo do onasemnogeno abeparvoveque versus comparadores.	Incertezas sobre os efeitos a longo prazo e limitação significativa relacionada à ausência de comparação robusta direta ou indireta com nusinersena, impossibilita conhecer o exato lugar do onasemnogeno abeparvoveque na estratégia terapêutica de pacientes de AME tipo I.	Não havia estudos de comparação direta disponíveis. Além disso, critérios de exclusão distintos na população de estudo (idade, severidade da doença), em diferentes estudos torna a comparação difícil. Não havia dados adequados disponíveis para responder a três das quatro questões de pesquisa.	Incertezas sobre o efeito de longo prazo e uso de tratamentos adicionais (tal como a nusinersena)	Pequena amostra em todos os estudos clínicos, comparações "naïve" indireta com nusinersena que não preserva a randomização dentro do estudo ou considera diferenças entre os efeitos do estudo, todos os resultados devem ser interpretados com cautela.
Redução de preço recomendada	Mais de 90%	Recomendado um acordo com coleta adicional de dados.	Coleta de evidência adicional	Pelo menos 50%, pagamento por desempenho	Acesso gerenciado com coleta de dados adicionais

País	Canadá	França	Alemanha	Holanda	Inglaterra
Fontes	CADTH: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SG0649_Zolgensma - CDEC Final Recommendation March 26%2C 2021 for posting.pdf [Acessado em 20 de janeiro de 2022]	HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/zolgensma_161220_summary_ct18743.pdf [Acessado em 20 de janeiro de 2022]	G-BA: https://www.g-ba.de/beschluesse/5246/ [Acessado em 25 de janeiro de 2022]	https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/publicaties/adviezen/2021/04/23/acp-advies-over-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma [Acessado em 20 de janeiro de 2022]	https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/chapter/1-Recommendations ; https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/evidence/evaluation-consultation-committee-papers-pdf-9191287693 [Acessado em 20 de janeiro de 2022]

CADTH: Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde (Canadá) [CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canada)], (EMA: Agência Europeia de Medicamentos (Europa), [*European Medicines Agency (Europe)*]); MHRA: Agência Reguladora de Medicamentos e Tecnologias Sanitárias (Reino Unido) [*Medicines and Health Products Regulatory Agency (United Kingdom)*], [NHS: National Health System], AME: atrofia muscular espinal; SMN: neurônio motor de sobrevivência [SMN: survival motor neuron].

Box 1. Litigation or “judicialization” and the right to health in the Brazilian Unified Health System (SUS)

No Brasil, o direito à saúde é um direito constitucional. O [Sistema Único de Saúde \(SUS\)](#) é um sistema nacional de saúde universal, gratuito no ponto de atendimento. É descentralizado; os níveis federal, estadual e municipal compartilham sua governança e financiamento por meio da receita tributária e contribuições sociais. Os gastos com saúde corresponderam a 9,1% do Produto Interno Bruto (PIB) em 2015, com o gasto público representando 42,8%, e 75% dos brasileiros dependentes exclusivamente do SUS. Cerca de 5% das famílias, desproporcionalmente pobres, incorrem em gastos catastróficos fora do bolso devido ao custo de certos medicamentos não fornecidos gratuitamente pelo SUS.

O registro sanitário pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e a aprovação de preços máximos de comercialização pela CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) são obrigatórios para que os medicamentos cheguem ao mercado brasileiro. A CMED é responsável pela regulação econômica do mercado farmacêutico para promover o acesso sustentável aos medicamentos. [Todos os preços autorizados estão disponíveis publicamente](#). Medicamentos e outras tecnologias em saúde precisam ser avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) e aprovados pelo Ministério da Saúde para serem fornecidos pelo SUS.¹¹

O litígio ou *judicialização* em saúde ocorre em muitos países onde um arcabouço legal de “direito à saúde” entra em conflito com recursos governamentais limitados e é muito comum Brasil, Colômbia e África do Sul. As ações judiciais podem contribuir para o aumento das desigualdades, forçando a alocação de recursos para despesas não planejadas sob um orçamento já restrito, representando um dilema ético para o financiador.¹² Grupos de defesa do paciente e escritórios de advocacia, muitas vezes financiados por empresas farmacêuticas, apoiam famílias no processo de processar o governo para obter a cobertura de uma terapia, especificamente um medicamento de preço elevado.¹³

Em vários processos judiciais, os medicamentos foram fornecidos antes mesmo do registro e aprovação de preços, a preços muito mais elevados do que o autorizado pelo CMED.¹³ Juízes têm frequentemente decidido a favor dos pacientes e de suas famílias. Além disso, pacientes podem solicitar medidas de tutela antecipadas ou de urgência, mesmo antes da decisão judicial ser emitida.

Os custos das ações judiciais aumentaram de 8% em 2012 para 22% dos gastos públicos farmacêuticos com medicamentos do componente especializado em 2018, dos quais 20 medicamentos foram responsáveis por 95% dos gastos após ações judiciais, 60% deles sem registro sanitário e nenhum deles aprovado para ser incorporado ao SUS.¹⁴ Exceções para a cobertura pelo SUS de medicamentos ainda não aprovados devem ser baseadas em recomendações do Conselho Nacional de Justiça (CNJ). Em 2015, foram criados centros de apoio técnico do Poder Judiciário – NATJUS e seu repositório de documentos técnicos ([e-NATJUS](#)) para dar suporte baseado em evidências para os Tribunais de Justiça Estaduais e os Tribunais Regionais Federais para a tomada de decisão em processos judiciais relacionados à saúde. Além disso, o Supremo Tribunal Federal estabeleceu parâmetros para decisões judiciais, a [tese de repercussão geral](#), e o CNJ estabeleceu enunciados para orientar futuras decisões judiciais. Em 2020, o CNJ afirmou que o SUS não deve fornecer medicamentos sem eficácia e segurança comprovadas e sem registro sanitário pela Anvisa. O desafio é garantir que as decisões judiciais estejam alinhadas com essas recomendações.