

DESAFIOS DO ACESSO A MEDICAMENTOS NO BRASIL

Jorge Antonio Zepeda Bermudez
Jorge Carlos Santos da Costa
José Carvalho de Noronha

ORGANIZADORES

ESTRATÉGIA
FIOCRUZ
PARA AGENDA 2030

SAÚDE
AMANHÃ

Prospecção Estratégica do
Sistema de Saúde Brasileiro

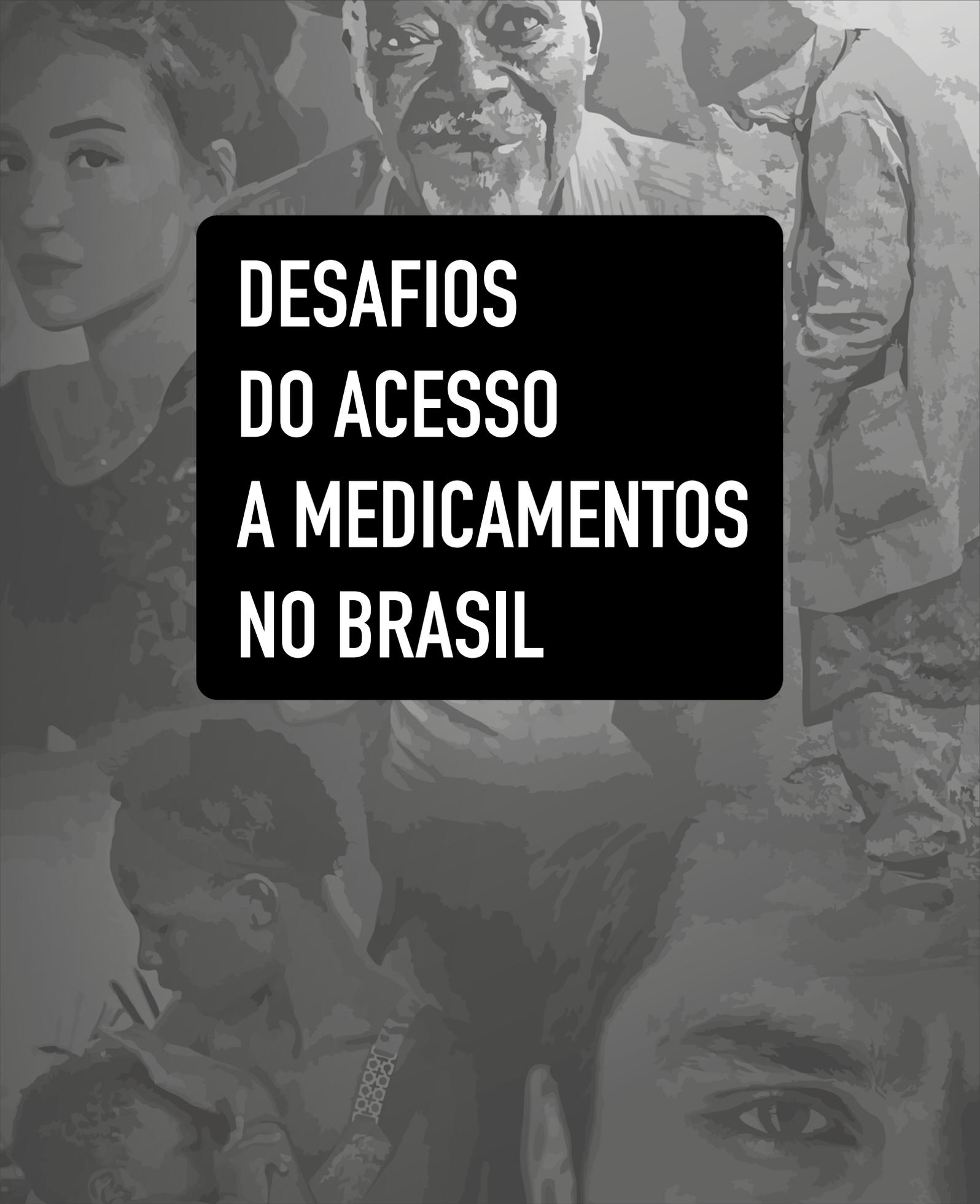


EDIÇÕES LIVRES



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



**DESAFIOS
DO ACESSO
A MEDICAMENTOS
NO BRASIL**



Fundação Oswaldo Cruz

Presidente
Nísia Trindade Lima

Vice-presidente de Ambiente, Atenção e Promoção da Saúde
Marco Antonio Carneiro Menezes

Vice-presidente de Ensino, Informação e Comunicação
Cristiani Vieira Machado

Vice-presidente de Gestão e Desenvolvimento Institucional
Mario Santos Moreira Rodrigo Correa de Oliveira

Vice-presidente de Produção e Inovação em Saúde
Marco Aurelio Krieger



Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Diretor
Rodrigo Murtinho

Vice-diretor de Pesquisa, Ensino e Desenvolvimento Tecnológico
Christovam Barcellos

Vice-diretor de Informação e Comunicação
Tânia Cristina Pereira dos Santos

Vice-diretor de Desenvolvimento Institucional
Jacques Sochaczewski



Estratégia Fiocruz para Agenda 2030

Coordenador
Paulo Gadelha



Iniciativa Brasil Saúde Amanhã

Coordenador-executivo
José Carvalho de Noronha

DESAFIOS DO ACESSO A MEDICAMENTOS NO BRASIL

Jorge Antonio Zepeda Bermudez
Jorge Carlos Santos da Costa
José Carvalho de Noronha

ORGANIZADORES

ESTRATÉGIA
FIOCRUZ
PARA AGENDA 2030

SAÚDE
AMANHÃ 

Prospecção Estratégica do
Sistema de Saúde Brasileiro


EDIÇÕES LIVRES


Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

1ª Edição: Edições Livres, 2020

coordenação geral
Rodrigo Murtinho

coordenação editorial
Mauro Campello

capa e projeto gráfico
Mauro Campello

revisão
Ingrid Basto Szklo

fotos da capa
Amir Mohammad | Unsplash
Fred Kearney | Unsplash
Mika Tapani | Unsplash
Roberto Delgado | Unsplash
Salvador Scofano | Acervo Comer pra quê? | Fiocruz Imagens

Este livro foi publicado de acordo com a Política de Acesso Aberto ao Conhecimento da Fiocruz. Os textos constantes nessa publicação podem ser copiados e compartilhados desde que: não sejam utilizados para fins comerciais; e, que seja citada a fonte e atribuídos os devidos créditos. Distribuição gratuita.



Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Manguinhos / ICICT / FIOCRUZ - RJ

D441 Desafios do acesso a medicamentos no Brasil [recurso eletrônico] / Jorge Antônio Zepeda Bermudez, Jorge Carlos Santos da Costa, José Carvalho de Noronha, organizadores. – Rio de Janeiro : Edições Livres, 2020.
190 p. : il.

Inclui bibliografia.
Modo de acesso: World Wide Web.
ISBN: 978-65-87663-00-5

Este livro, organizado pela Iniciativa Saúde Amanhã, no contexto da Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030 e dialogando com a Coordenação de Ações de Prospecção na Presidência, é fruto do Seminário “Desafios do acesso a medicamentos no Brasil”, realizado em setembro de 2019.

1. Acesso a medicamentos. 2. Sistemas de saúde. 3. Assistência farmacêutica. 4. Brasil. I. Bermudez, Jorge Antônio Zepeda. II. Costa, Jorge Carlos Santos da. III. Noronha, José Carvalho de. IV. Fundação Oswaldo Cruz.

CDD 615.1

Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro

Qual o futuro do sistema de saúde brasileiro? Esta é a pergunta norteadora da Iniciativa de Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro “Brasil Saúde Amanhã”, uma rede multidisciplinar de pesquisa que investiga e propõe caminhos para o país e o setor Saúde no horizonte dos próximos 20 anos. Em articulação com a Estratégia Fiocruz para Agenda 2030, a Iniciativa contribui para a atuação nacional e institucional em direção aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Dessa forma, a prospecção de cenários futuros para a saúde pública brasileira integra os esforços da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) para consolidar e qualificar o Sistema Único de Saúde (SUS) e garantir melhores condições de vida e saúde para a população brasileira.

A Iniciativa Brasil Saúde Amanhã visa dar subsídios para o planejamento estratégico do setor Saúde, considerando três eixos: acesso e qualidade da atenção à saúde; financiamento e gestão do SUS; segurança em saúde e Complexo Econômico e Industrial da Saúde (CEIS).

Este livro, organizado pela Iniciativa Saúde Amanhã, no contexto da Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030 e dialogando com a Coordenação de Ações de Prospecção na Presidência, é fruto do Seminário “Desafios do Acesso a Medicamentos no Brasil”, realizado em setembro de 2019.

AUTORES

Eduardo Chaves Leal

Graduação em Farmácia (UFRJ/RJ) e Mestrado em Biologia Celular e Molecular (IOC/Fiocruz).
Tecnologista em Saúde Pública/Fiocruz.

Jorge Antonio Zepeda Bermudez

Graduação em Medicina (UFRJ/RJ) e Doutorado em Saúde Pública (ENSP/Fiocruz). Pesquisador
em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fiocruz.

Jorge Carlos Santos da Costa

Graduação em Farmácia (UFRJ/RJ) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular (IOC/Fiocruz).
Tecnologista em Saúde Pública/Fiocruz.

José C. Barros

Graduação em Engenharia Química (IME/RJ) e Doutorado em Química (IQ/UFRJ). Professor
Adjunto do IQ/UFRJ.

José Carvalho de Noronha

Graduação em Medicina (UFRJ/RJ) e Doutorado em Saúde Coletiva pela Universidade do
Estado do Rio de Janeiro. Pesquisador do Laboratório de Informação em Saúde (Lis/Icict),
coordenador - executivo da iniciativa de Prospecção Estratégica do Sistema de Saúde
Brasileiro “Brasil Saúde Amanhã”.

Mario Celso Pagotto

Graduação em Farmácia (USP/Ribeirão Preto) e Mestrado em Química (IME/RJ). Assessor
Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde/Fiocruz.

Norberto Rech

Graduação em Farmácia (UFSC/SC) e Mestrado Ciências Farmacêuticas. Professor Adjunto
Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFSC/SC.

Rondineli Mendes da Silva

Graduação em Farmácia Industrial (UFF/RJ) e Doutorado em Saúde Coletiva (IMS/UERJ).
Pesquisador em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fiocruz.

Vera Lucia Luiza

Graduação em Farmácia (UFRJ/RJ) e Doutorado em Saúde Pública (ENSP/Fiocruz).
Pesquisadora em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fiocruz.

ÍNDICE DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS

Capítulo 1

- Tabela 1: Dados referentes à comercialização de medicamentos em 2017 por tipo de produto. 32
- Figura 1. Despesas de consumo final com medicamentos das famílias e do governo, entre 2010-2015. 33

Capítulo 2

- Figura 1. Competências dos níveis de gestão no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. 84
- Quadro 1. Flexibilidades previstas no Acordo TRIPS de interesse para a saúde. 91

Capítulo 3

- Tabela 1. Metas dos ODS-3. 122
- Tabela 2. Principais ameaças de saúde pública em 2019. 123
- Figura 1. Morfologia do CEIS. 124
- Figura 2. Processos de produção nas indústrias farmacêutica e farmoquímica. 125
- Figura 3. Evolução do saldo comercial na área de medicamentos. 127
- Tabela 3. Definições de produtos farmacêuticos. 128
- Figura 4. Percentual de faturamento e quantidade comercializada segundo tipo de produto. 129
- Tabela 4. Faturamento das vinte substâncias e associações mais comercializadas. 130
- Tabela 5. Maiores grupos farmacêuticos no mundo de acordo com as vendas de medicamentos de prescrição (2018-2024). 131
- Tabela 6. Maiores grupos farmacêuticos instalados no Brasil com base nos faturamentos. 132
- Figura 5. Número de empresas, faturamento e vendas segundo origem do capital. 133
- Figura 6. Número de empresas do setor farmacêutico e farmoquímico de 1996 a 2013. 134
- Figura 7. Estrutura de produção e P&D da indústria farmacêutica brasileira. 137
- Figura 8. Fluxograma de processos numa indústria farmoquímica. 141
- Figura 9. Evolução do saldo comercial na área de IFAs. 142
- Tabela 7. Distribuição das empresas farmoquímicas no Brasil, segundo localização geográfica (2011-2013). 143

Figura 10. Estimativa das quantidades produzidas e importadas de IFAs de origem sintética (ton/ano).	144
Tabela 8. Principais processos dominados e fragilidades.	145
Figura 11. Principais classes terapêuticas dos produtos de base sintética em desenvolvimento no mundo.	146
Figura 12. Principais alvos terapêuticos dos produtos de base sintética em desenvolvimento no mundo.	147
Figura 13. Estágios de desenvolvimento dos produtos de base sintética em desenvolvimento no mundo.	148
Figura 14. Principais atores dos produtos em desenvolvimento de base sintética.	148
Figura 15. Distribuição geográfica dos principais atores de produtos de base sintética.	149
Figura 16. Preço de mercado da penicilina exportada pela China.	155
Tabela 9. Trechos do Plano Estratégico do PAN-BR que dizem respeito a IFAs.	156
Figura 17. Comparação de tamanho e complexidade entre moléculas pequenas sintéticas e produtos biológicos.	158
Tabela 10. Diferenças entre medicamentos sintéticos e produtos biológicos.	159
Figura 18. Vias para registro de produtos biológicos no Brasil.	160
Tabela 11. Requerimentos regulatórios para produtos biológicos novos e produtos biológicos.	160
Figura 19. Produção industrial de um produto biológico.	162
Figura 20. Expectativa de redução de preços para genéricos e biossimilares.	163
Tabela 12. Nome e classificação de anticorpos monoclonais.	164
Tabela 13: Extrato da Planilha Geral de Medicamentos biotecnológicos participantes de PDP.	167
Figura 21. Principais classes terapêuticas dos produtos de base biológica em desenvolvimento no mundo.	168
Figura 22. Principais alvos terapêuticos dos produtos de base biológica em desenvolvimento no mundo.	169
Figura 23. Estágios de desenvolvimento dos produtos de base biológica em desenvolvimento no mundo.	170
Figura 24. Principais atores dos produtos em desenvolvimento de base biológica.	170
Figura 25. Distribuição geográfica dos principais atores de produtos de base biológica.	171

SUMÁRIO

Prefácio	13
Apresentação	15
Capítulo 1	19
Assistência Farmacêutica e acesso a medicamentos : superando a utopia	
<i>Jorge Antonio Zepeda Bermudez</i>	
<i>Vera Lucia Luiza</i>	
<i>Rondineli Mendes da Silva</i>	
Capítulo 2	63
Medicamentos essenciais e medicamentos estratégicos: passado, presente e futuro	
<i>Jorge Antonio Zepeda Bermudez</i>	
<i>Vera Lucia Luiza</i>	
<i>Rondineli Mendes da Silva</i>	
Capítulo 3	121
Produção de fármacos e medicamentos: situação atual e perspectivas	
<i>Jorge Carlos Santos da Costa</i>	
<i>Eduardo Chaves Leal</i>	
<i>Mario Celso Pagotto</i>	
<i>José C. Barros</i>	
<i>Norberto Rech</i>	

PREFÁCIO

O projeto Brasil Saúde Amanhã vem articulando pesquisadores e instituições para fornecer subsídios ao planejamento estratégico da Saúde no país. Isto implica na concepção de um horizonte móvel e contínuo de vinte anos, bem como na formulação de três cenários de prospecção: desejável e possível; inercial e provável; pessimista e plausível.

Esta publicação, lidando com os desafios do acesso a medicamentos no Brasil, foi desenvolvida no âmbito do projeto “Brasil Saúde Amanhã” como parte da Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030. Realizar uma análise crítica do contexto atual e projetar cenários para o horizonte de 20 anos é uma tarefa desafiadora, porém importante para definição de estratégias visando preparar o País e nossa instituição para os novos desafios tecnológicos e garantir o acesso da população aos bens e serviços necessários para a manutenção da saúde e o bem-estar, além da sustentabilidade do SUS.

O setor farmacêutico vem passando por uma rápida transformação com a incorporação de novos medicamentos, novas formas farmacêuticas e novas estratégias terapêuticas. O impacto positivo na saúde é incontestável. Contudo, o custo e preço destes novos produtos muitas vezes é proibitivo para a maior parte da população e para o Estado. Neste contexto, uma reflexão sobre o tema é fundamental, quando pensamos em assistência farmacêutica de forma universal e alinhado com o artigo 196 de nossa Constituição Federal de 1988.

A inovação em saúde, novos métodos diagnósticos e terapêuticos, a medicina individualizada e a busca de alvos terapêuticos, nos colocam novos e maiores

desafios. A Fiocruz, como instituição estratégica de Estado e integrando o Ministério da Saúde, tem um papel fundamental em viabilizar um futuro comprometido com a melhoria das condições de saúde e de vida de nossas populações.

Neste sentido, este livro está organizado em três capítulos: i) Medicamentos essenciais e medicamentos estratégicos: passado, presente e futuro; ii) Assistência Farmacêutica e acesso a medicamentos: superando a utopia e iii) Produção de fármacos e medicamentos: situação atual e perspectivas. Sua leitura permitirá ao leitor obter elementos críticos para suas próprias conclusões sobre o assunto.

Marco Krieger

Vice-Presidente de Produção e Inovação em Saúde/Fiocruz

APRESENTAÇÃO

Inicialmente, queremos expressar a satisfação de termos empreendido, sob a coordenação do Marco Krieger e da VPPIS, o esforço coletivo de trazer à luz os desafios do acesso a medicamentos, questão que hoje vem povoando os grandes debates no mundo inteiro no campo da Saúde e dos Direitos Humanos. Foi um processo riquíssimo e que envolveu uma equipe experiente e diversa, repleto de discussões, revisões, reuniões, na construção deste conjunto de textos como uma contribuição coletiva aos desafios de hoje e de amanhã.

O Painel de Alto Nível do Secretário-geral das Nações Unidas em acesso a medicamentos, que ocupou praticamente o ano inteiro de 2016 em debates, consensos e dissensos, gerou um relatório que nos situa nesses desafios em cumprimento aos objetivos da Agenda 2030. O conteúdo desse relatório também nos mostra que, hoje, o acesso da população aos medicamentos não é mais um problema de países de renda baixa ou média ou de países pobres, mas global. Como um exemplo de tal magnitude e abrangência, este problema recentemente mobilizou os governos de países como os EUA, o Reino Unido e a Austrália, quando do lançamento dos AADs (antivirais de ação direta, ou direct-acting antivirals - DAA) ao preço de US\$ 84 mil dólares (cerca de R\$ 350 mil) para o curso de tratamento de um único produto (sofosbuvir). Hoje, a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - OPAS/OMS nos informa que o Fundo Estratégico oferece o tratamento de 12 semanas (84 dias) com uma combinação de dois produtos ao preço de US\$ 129 dólares. Essa é a voracidade, a cobiça expressa na diferença entre custos e preços no setor farmacêutico. Do Painel de Alto Nível, ressaltamos 24

recomendações que assumimos como guias para ações governamentais no sentido de cumprir a Agenda 2030.

Este livro foi dividido em três capítulos, que se complementam e até se superpõem de certa forma. Envolve conceitos, a trajetória de maneira resumida dos 30 anos do SUS, as questões relacionadas com a assistência farmacêutica e o acesso a medicamentos, a contribuição para a Agenda 2030 e as perspectivas futuras, incluindo o que se espera da medicina no futuro próximo. Percorremos, assim, o ontem, o hoje e o amanhã discutindo também medicamentos essenciais, medicamentos estratégicos e as barreiras representadas pela propriedade intelectual e os monopólios. O setor farmoquímico, o setor farmacêutico e a produção de biológicos são abordados nas dinâmicas da produção atual e no panorama para o futuro.

Queremos discutir, em especial, o papel estratégico que cabe à Fiocruz diante desse setor tão dinâmico e que confronta saúde e comércio, direitos individuais e direitos humanos. Não pretendemos exaurir a situação atual da Assistência Farmacêutica e do acesso a medicamentos, sabendo das dificuldades, do cenário sombrio com a EC-95 e o teto de gastos públicos em contraposição a novos medicamentos incorporados em atenção ao SUS, muitos deles de elevado preço, com o agravante de demandas judiciais em vertiginosa ascensão e que podem acabar inviabilizando nossas propostas de acesso universal.

A medicina do futuro já chegou e poderá mudar substancialmente nosso sistema de saúde. Para além da genômica, da proteômica, dos alvos terapêuticos, teremos que acrescentar aos medicamentos de síntese química os produtos biológicos e encarar a terapia gênica e celular. Os avanços no diagnóstico, na genotipagem e as abordagens terapêuticas individualizadas derivadas da biologia molecular e do estudo de alterações gênicas encontram precedentes nos estudos do câncer de mama, na expressão de genes e na introdução de anticorpos monoclonais, inicialmente associados à quimioterapia. No campo dos serviços farmacêuticos, assiste-se no mundo à incorporação acelerada de sistemas de informações ágeis

e inter-relacionados, assim como da multiplicidade de usos da tecnologia de comunicação móvel, ampliando as possibilidades de interação com os usuários. Cabe interrogar se nosso SUS, com as limitações das políticas de austeridade implementadas atualmente, será capaz de responder aos desafios do futuro, mediato e imediato.

Compatibilizar as cadeias de produção farmoquímica, farmacêutica, de medicamentos biológicos e as terapias de futuro representam enorme desafio para o Brasil, mas em especial à Fiocruz, que não pode se furtar de exercer um papel protagônico e estabelecer as mais sólidas parcerias para superar as barreiras presentes e futuras, em consonância com a Agenda 2030. Evidentemente que isso implica em decisão política compartilhada, em investimentos e massa crítica diferenciada objetivando fortalecer nosso presente e construir nosso futuro. De especial relevância consideramos a difícil tarefa de superar os monopólios e discutir nosso atual sistema de proteção patentária de maneira estratégica, utilizando os espaços que a atual legislação, nacional e internacional, já permite, mas ao mesmo tempo tendo a ousadia de propor políticas que efetivamente priorizem direitos humanos sobre interesses comerciais. Essas questões estão levantadas para reflexão ao longo deste livro, em alguns momentos em aberto.

Temos a certeza de que podemos pensar que os conteúdos aqui expostos propõem um ponto de partida para uma reflexão mais profunda e que deve ser amadurecida ao longo do tempo, mas com a convicção de que os 120 anos da Fiocruz podem nos preparar para outros 120 anos e mais, muito mais complexos e dinâmicos, porém, sempre assumindo o papel social de uma instituição sólida e estratégica de Estado naqueles campos de atuação em que temos a obrigação de exercer um papel de liderança.

Este livro, organizado pela iniciativa Saúde Amanhã, no contexto da Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030 e dialogando com a Coordenação de Ações de Prospecção na Presidência, está voltado para a questão crucial dos desafios do acesso qualificado

a medicamentos no Brasil, mas tendo como referência esse mundo globalizado em que vivemos e no qual nos movimentamos.

Finalizando, é lamentável constatar que estamos na contramão do que outros países hoje implementam. Apesar de todos os esforços que redundaram aqui na produção local de sofosbuvir, os bloqueios judiciais impedem que o SUS seja abastecido adequadamente. Enquanto vemos na imprensa anúncios acabando com laboratórios públicos, o mundo se prepara com movimentos opostos. Os EUA estão discutindo a iniciativa envolvendo a negociação de preços de ao menos 250 medicamentos hoje sem concorrência. O Reino Unido anuncia estudos de iniciativa com base em produção estatal, emissão de licenças compulsórias e transparência.

E o Brasil? Essa é a pergunta que temos que abordar, com um presente sombrio, mas augurando um período que seja rico em ideias, discussão e propostas.

Jorge Bermudez

*Chefe do Departamento de Política de Medicamento e
Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ Fiocruz*

Jorge Costa

Assessor da Vice-presidência de Produção e Inovação em Saúde/ Fiocruz

Assistência Farmacêutica e acesso a medicamentos: superando a utopia

Jorge Antonio Zepeda Bermudez

Vera Lucia Luiza

Rondineli Mendes da Silva

Introdução

O presente texto pretende apresentar um panorama dos principais desafios do acesso aos medicamentos no Brasil no contexto do compromisso nacional com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável e, nesse sentido, as perspectivas para o cenário 2030.

O texto se inicia por uma discussão conceitual sobre Assistência Farmacêutica, sua polissemia e como tem sido apropriada no contexto brasileiro, numa tentativa de clarear o escopo em que se trabalha e facilitar o diálogo com a literatura internacional.

Discute-se, a seguir, a evolução da Assistência Farmacêutica nos últimos 30 anos do SUS. Contudo, pela amplitude nos restringimos, aqui, a alguns marcos centrais considerando a abordagem do texto. Também se busca dialogar com a literatura internacional no que concerne ao conceito de acesso a medicamentos.

Um rápido panorama do setor farmacêutico no Brasil busca oferecer o cenário dos interesses envolvidos e da magnitude do desafio colocado.

Apresentam-se as inovações ligadas aos serviços farmacêuticos, disponíveis atualmente ou em um futuro próximo, tanto a profissionais quanto a usuários,

ainda que o momento de crise que vive o país dificulte a tarefa de prever suas possibilidades de incorporações. Ressaltamos também os riscos envolvidos e que, como em toda inovação, ainda que possa ter um apelo de adoção, os benefícios devem ser cuidadosamente analisados.

Uma contextualização dos medicamentos na agenda 2030 é então apresentada tendo como marcos dois documentos de referência: o relatório do Painel de Alto Nível em Acesso a Medicamentos e o da Comissão Lancet de Medicamentos Essenciais.

Concluimos por sinalizar perspectivas futuras, com destaque à potencial contribuição da Fiocruz e apresentando propostas, para o que nos valem da discussão do 8º Simpósio Nacional de Ciência, Tecnologia e Assistência Farmacêutica (8º SNCTAF), esforço recente que teve a participação da Fiocruz em sua organização e a participação direta dos autores deste texto.

Assistência Farmacêutica – conceitos no mundo e evolução no Brasil

Existe uma polissemia no campo da terminologia, sobretudo ao considerar os idiomas português e espanhol, particularmente importantes na comunicação na América Latina, e o inglês, importante na comunicação científica mundial.

Assim, os termos *'Pharmaceutical Services'* do inglês e *'Servicios Farmacéuticos'* do espanhol são usados para designar o conjunto de prestações que envolvem as atividades de seleção, aquisição, distribuição, armazenamento e dispensação de produtos farmacêuticos, bem como o monitoramento da terapia medicamentosa (Marin-Jaramillo e Cordeiro, 2014). Portanto, representam ações que se dão imbricadas ao processo de cuidado em saúde.

Inicialmente, a tradução correspondente empregada no Brasil era Assistência Farmacêutica (AF). No entanto, a partir da publicação da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), em 2004, o termo ganhou escopo mais amplo, envolvendo aspectos como pesquisa, inovação e regulação (Brasil. Conselho

Nacional de Saúde, 2004). Um esforço de consenso promovido alguns anos mais tarde pela Organização Pan-Americana da Saúde recuperou no Brasil o termo “serviços farmacêuticos” (SeFar) para o âmbito do processo de cuidado em saúde e, portanto, contido no conceito mais amplo da Assistência Farmacêutica.

A AF compreende, portanto, um amplo conjunto de ações multiprofissionais e intersetoriais. No âmbito do Ministério da Saúde, a coordenação da AF no país passou a ser nuclearizada no Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DAF/SCTIE/MS). A estrutura atual define a organização do DAF em coordenações gerais de Assistência Farmacêutica Básica, Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos, Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e Monitoramento das Políticas Nacionais de Assistência Farmacêutica e de Medicamentos. As coordenações gerais de Planejamento e Orçamento e do Complexo Industrial da Saúde são subordinadas diretamente ao secretário da SCTIE.

A Lei 13.021 (Brasil. Câmara dos Deputados, 2014) confere protagonismo às farmácias privadas, que igualmente às públicas ficam configuradas como estabelecimentos de saúde.

Não obstante, este texto tem como foco a discussão no âmbito público, fazendo menção às farmácias privadas apenas nas interfaces mais diretas, como é o caso do Programa Farmácia Popular.

Evolução da AF e acesso nos 30 anos do SUS

A Assistência Farmacêutica (AF) é, portanto, utilizada no Brasil para designar um conjunto de ações de caráter complexo relacionadas ao medicamento como insumo essencial e que tem como imagem-objetivo a concretização do acesso e o uso racional ou apropriado (Brasil. Ministério da Saúde, 1998). A ressaltar que tanto as dimensões que envolvem o acesso aos medicamentos como os atributos ligados ao seu uso racional são constructos com densa base teórica.

Existem no mundo e no Brasil múltiplos termos que servem para descrever e designar a AF, que por vezes se sobrepõe, articula e se expressa como política farmacêutica, serviços farmacêuticos, cuidados farmacêuticos, dentre outros (Araújo et al., 2017b; Moullin et al., 2013). A magnitude conceitual pode estar aplicada a dimensões que se articulam com práticas profissionais, políticas públicas, pesquisa e inovação, gestão e organização, economia, propriedade intelectual, etc. As atividades de AF podem estar imbricadas em diversos cenários, que integram a Pesquisa & Desenvolvimento em laboratórios de pesquisa, produção industrial, transporte e distribuição, hospitais, postos de saúde, farmácias comerciais, indo até o usuário, beneficiário final do uso apropriado do medicamento (MSH, 2012).

Cabe também menção à magnitude que o conceito de acesso a medicamentos vem ganhando no mundo, pela compreensão de sua profunda e inevitável imbricação com os sistemas de saúde (Bigdeli et al., 2012), em que os medicamentos e tecnologias em saúde são considerados pela OMS um dos seis blocos constitutivos (World Health Organization, 2010).

No Brasil, especialmente desde o advento do Sistema Único de Saúde (SUS), empreenderam-se ações para concretizar o direito à saúde constitucionalmente instituído. Neste sentido, não há como desconsiderar o papel que as tecnologias de saúde, em especial os medicamentos, possuem para promover qualidade de vida por meio da prevenção, promoção e proteção à saúde. Foram definidos e explicitados os critérios para a assistência terapêutica integral do SUS (Brasil. Presidência da República, 2011).

Sem dúvida, o espectro de ações de AF é essencial no contexto da saúde coletiva, como parte integrante do sistema de saúde, sendo fator determinante para a resolubilidade da atenção e dos serviços prestados e mobiliza a alocação de grande volume de recursos financeiros, tanto públicos como privados. Isso leva à compreensão de seu caráter estratégico no desenvolvimento de políticas públicas de saúde.

A história da AF no Brasil esteve atrelada historicamente ao desenvolvimento de ações de provisão e disponibilidade de medicamentos desde a Lei Eloy Chaves, de 1923, que estabeleceu as Caixas de Aposentadorias e Pensões (CAPs), considerada o início das políticas sociais no Brasil. Dentro desse modelo de seguridade social, eram concedidos serviços médico-assistenciais e medicamentos aos “segurados”, ou seja, somente àqueles que contribuíam formalmente para tal.

Já nos anos 70, foi instituída no governo militar a Central de Medicamentos (CEME). O documento de base para a organização da CEME trazia inúmeros propósitos, como atingir o acesso a medicamentos em 75% da população com baixo poder aquisitivo (Bermudez, 1995). Essa foi uma fase histórica marcante, cujo caráter centralizador esteve fortemente presente. A Central vigorou entre 1971 e 1997, sendo um ator relevante no cenário aplicado à promoção do acesso a medicamentos.

Com o processo de promulgação da Constituição Federativa do Brasil de 1988 e, logo em seguida, com o advento do SUS, foi necessário rever a operacionalização das políticas públicas de saúde e especialmente a de medicamentos.

Nesse sentido, políticas públicas conformam um conjunto de ações governamentais para produzir efeitos específicos, podendo ser uma reunião de regras, formuladas por uma autoridade governamental, que expressa a intenção de influenciar, alterar, regular o comportamento individual ou coletivo e, ainda, representar um determinado curso de ações a ser seguido por um corpo governamental ou um governo (Brasil, Ministério da Saúde, 1999; Souza, 2007). A complexidade que as cerca exige o desenvolvimento do processo voltado à elaboração ou à reorientação de planos, projetos e atividades, que permitirão dar consequência prática às políticas. Ainda, permite estabelecer um ‘ciclo da política’, que resulta em modelo que incorpora diferentes etapas, não lineares (conformação de agenda, formulação, implementação e monitoramento-avaliação) (Parsons, 1995).

Ademais, políticas públicas trazem a perspectiva de intervenção na realidade social, que se desenvolve a partir das esferas públicas da sociedade e não no plano

privado ou interno das instituições ou organizações. Também não se reduzem às políticas estatais ou de governo, podendo envolver a participação de organizações privadas ou não governamentais, sempre que preservado o caráter público.

Tomando por base as questões assinaladas, que envolvem especificidades do processo de construção e formulação de políticas, a Política Nacional de Medicamentos (PNM) foi formalizada em 1998, sendo a primeira no Brasil a vigorar como política setorial no contexto mais amplo das políticas de saúde. A PNM trouxe à tona questões importantes na agenda de governo e concretude para o desenvolvimento de ações no cenário brasileiro (Bermudez et al., 2018a; Vasconcelos et al., 2017). Dito de outra forma, a PNM foi alavancada pela criação do SUS, que conferiria ao Estado um papel, em sentido mais amplo e contemporâneo, no dever de assegurar o direito à saúde, de forma universal, integral e equânime. E mais: com diretrizes, dentre outras, dirigidas claramente à descentralização das ações no nível nacional.

Cabe destacar que outro ator importante foi a Organização Mundial de Saúde (OMS), que disponibilizou o primeiro guia para o desenvolvimento de políticas nacionais de medicamentos em 1988. O objetivo deste documento foi estimular os países a formularem suas políticas internas, adaptando-as às necessidades locais, ao tipo de economia, e a outras circunstâncias. Além disso, em suas diretrizes, incorporava o conceito de medicamento essencial, reforçando a dimensão das distintas condições sociais e econômicas entre os países. Ainda segundo a OMS, a política nacional de medicamentos é um compromisso com um objetivo e guia para a ação. Ela expressa e prioriza, a médio e longo prazo, metas estabelecidas pelo governo para o setor farmacêutico e identifica as principais estratégias para alcançá-las (World Health Organization, 2003).

A PNM, como política setorial e cumprindo a recomendação da OMS, visava: (a) assegurar os compromissos de governo e outras instâncias; (b) garantir o acesso aos medicamentos essenciais, principalmente para o atendimento de agravos

prioritários de saúde da população; (c) garantir a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos e (d) promover o uso racional dos medicamentos.

Essa política continha um componente especial no pós-CEME, com esforços voltados à consolidação do SUS em início de implementação, contribuindo para o desenvolvimento social do país, orientando a execução de ações com metas prioritárias fixadas pelo MS e de atividades específicas nos planos federal, estadual e municipal. Tal introdução foi fruto das características do sistema brasileiro de saúde que, pelo setor público, desenvolvia importantes ações relacionadas à AF, antes mesmo de sua publicação, como a distribuição gratuita de antirretrovirais e o Programa Nacional de Imunização, ambos muito exitosos (Brasil. Ministério da Saúde, 1998).

A PNM trouxe, pela primeira vez, uma proposta de construção concreta de AF, diferente daquilo que a CEME de fato apresentou. Assim, foi introduzida no país uma definição clara do que é a Assistência Farmacêutica. Após alguns anos, em 2004, a definição de AF foi atualizada por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF).

Além disso, a PNAF trouxe um arranjo mais abrangente da Assistência Farmacêutica, na perspectiva de integralidade de suas ações, considerando-a como norteadora para formulação de outras políticas setoriais, tais como: (a) medicamentos; (b) ciência e tecnologia; (c) desenvolvimento industrial e (d) formação de recursos humanos. Trouxe também a perspectiva da intersetorialidade inerente ao SUS, envolvendo tanto o setor público como o privado de atenção à saúde (Brasil. Conselho Nacional de Saúde, 2004).

No contexto do SUS, a PNM permitiu a construção de um modelo teórico, organizado em torno de um conjunto de atividades inter-relacionadas de seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação de medicamentos. Essa sistematização favorece sua melhor organização e visa a permanente disponibilidade dos produtos segundo as necessidades da população, identificadas com base em critérios epidemiológicos.

Por sua vez, a AF reforça e dinamiza a organização dos sistemas de saúde, consolidando vínculos entre os serviços e a população, contribuindo para a universalização do acesso e a integralidade das ações. Atrelada ao exposto anteriormente, a PNAF trouxe novas perspectivas de compreensão do campo de ações de AF, ampliando seu conceito, definindo-a como:

[...] um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individuais como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (Brasil. Conselho Nacional de Saúde, 2004) (Brasil/MS, 2004, p.1).

Mais recentemente, as ações de AF têm sido classificadas com foco na prestação de serviços farmacêuticos. Duas categorias de cunho técnico dos serviços farmacêuticos estão presentes: (a) serviços gerenciais, e (b) serviços assistenciais. Essa nova proposta visa estabelecer maior ênfase ao caráter assistencial aplicado ao desempenho de ações que aproximem concretamente a AF à promoção do uso racional e seguro desses produtos, logo, de uma maior relação com os usuários.

Há que se ressaltar o esforço nacional, animado por atores como o DAF, o Conselho Federal de Farmácia, universidades e diferentes pesquisadores de promover o compromisso dos serviços farmacêuticos com resultados alcançáveis no nível dos usuários, das famílias e comunidades e de forma imbricada com as políticas de saúde de maneira mais ampla (Brasil. CFF, 2016; Brasil. MS/SCTIE, 2014). No que tange à inserção dos serviços farmacêuticos nas Redes de Atenção a Saúde (RAS), tem-se defendido sua inserção tanto como serviço de apoio, no que concerne às questões logísticas, como ponto de atenção, no que concerne às atividades desenvolvidas diretamente aos indivíduos, famílias e comunidades (Brasil. MS/SCTIE, 2014).

Ampliar o acesso e garantir o Uso Racional dos Medicamentos (URM), integrar a Assistência Farmacêutica às demais políticas de saúde, otimizar os recursos

financeiros existentes, incorporar e integrar o farmacêutico na rede de saúde, desenvolver e capacitar recursos humanos em AF e tornar a gestão eficiente, dentre muitos outros, são alguns dos desafios presentes e futuros. Estes são alguns dos elementos do debate em torno dos serviços farmacêuticos.

Ressalta-se que o conjunto de ações de AF pública requer, como de regra em qualquer política específica, os benefícios da interação sistêmica com outros componentes do sistema para que possa auferir êxito na efetividade de suas ações, concretizadas em torno de seus preceitos éticos de acesso e URM. Contar com estruturas internas à administração de compras organizadas, de logística e de fiscalização/auditorias, dentre outras, permite harmonia no *continuum* de atividades que são interligadas, em seus níveis de conhecimento e gestão.

Desde a instituição do SUS podem ser observadas inúmeras mudanças de cenário, ainda não sendo possível afirmar que o acesso aos medicamentos seja uma condição de curso efetivo no contexto brasileiro. A melhoria de acesso ainda representa uma condição desafiadora aos gestores públicos.

Análises da implementação da Política Nacional de Medicamentos e da PNAF indicam uma ampla gama de iniciativas realizadas desde então, assim como a persistência de históricos e o surgimento de novos desafios (Bermudez et al., 2018a; Brasil, MS/SCTIE, 2018).

Em que pese o aumento contínuo da publicação científica em Assistência Farmacêutica, vale ressaltar alguns dados da Pesquisa Nacional de Acesso e Uso Racional de Medicamentos (PNAUM), por ser um primeiro inquérito em nível nacional realizado com uma amostra representativa do país, com dados coletados em 2013 a 2014. A PNAUM contou com dois grandes eixos, um deles realizado como inquérito domiciliar e o outro, como inquérito em serviços farmacêuticos na atenção primária em saúde.

Como grandes achados do PNAUM-Inquérito, pode-se ressaltar o alto nível de acesso total a medicamentos para doenças crônicas, em 94,3%, ainda que com alguns aspectos

de inequidade, em especial a região de residência (Oliveira et al., 2016). Quarenta e sete por cento dos usuários declararam ter conseguido todos os medicamentos necessários à sua doença crônica gratuitamente (Tavares et al., 2016). Considerando as três principais fonte de obtenção de medicamentos (farmácias de unidades públicas, farmácia privada e farmácia popular nos dois componentes então existentes) foram observadas diferenças importantes. Enquanto cerca de 60% dos usuários portadores de hipertensão e diabetes disseram ter obtidos seus medicamentos no SUS, essa proporção foi de apenas 27% para os portadores de doença pulmonar (Brasil, MS/SCTIE/DAF, 2016).

No que concerne às doenças crônicas, 63,1%, 70,9% e 77,9% das pessoas com infecção, febre e dor, respectivamente, declaram ter pagado para obter os medicamentos utilizados para estas indicações, indicando que os obtiveram no setor privado e não no SUS.

Em relação aos serviços farmacêuticos na APS, a PNAUM encontrou que apenas 21,3% declararam realizar atividades de natureza clínica e a maioria que não dispõe de local adequado para realizá-las (Araújo et al., 2017a). A PNAUM revelou avanços quanto aos serviços farmacêuticos, como o aumento da informatização e do conhecimento das listas de medicamentos essenciais pelos prescritores. Da mesma forma, revelou desafios, como os problemas de infraestrutura, inclusive nos almoxarifados de medicamentos (Costa et al., 2017).

Várias das atividades em curso particularizam a organização da AF no Brasil dentro da região das Américas. Pode-se citar a relevância da organização das ações voltadas diretamente ao apoio aos usuários no uso adequado de medicamentos, materializada no projeto de Cuidado Farmacêutico e na retomada do Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos, a Base Nacional da Assistência Farmacêutica (BENAFAR), que numa reengenharia do Hórus, sistema anterior, visa integrar no país as informações de gestão de estoque e de dispensação dos vários tipos de medicamentos disponibilizados pelo SUS, a Política Nacional de Plantas Medicinais

e Fitoterápicos, assim como as políticas relacionadas à inovação e à industrialização, importantes arenas de articulação intersetorial com a saúde.

Setor Farmacêutico brasileiro

O setor farmacêutico brasileiro é expressivo; o país passou de décimo mercado mundial, em 2003, para sexto lugar entre os dez maiores mercados em faturamento do mundo, segundo dados da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma). Existem estimativas que apontam que, em 2023, o país ocupará o quinto mercado mundial (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2019). Esse crescimento da participação nacional nos mercados consumidores mundiais pode estar relacionado a algumas mudanças, tais como: expansão do SUS, garantia de financiamento, ampliação de acesso a medicamentos, entrada e crescimento dos medicamentos genéricos e expiração de patentes, e ocorrência de fusões entre laboratórios.

Segundo projeções disponibilizadas pela associação já citada, o mercado farmacêutico mundial deverá atingir cerca de US\$ 1,5 trilhão em 2023, com os principais países emergentes responsáveis podendo ter importante participação nos gastos globais com produtos farmacêuticos, principalmente a China (IQVIA Institute for Human Data Science, 2019).

O mercado farmacêutico brasileiro em 2009 possuía cerca de 600 empresas, entre laboratórios, importadores e distribuidoras, com prevalência de empresas multinacionais no mercado nacional, contudo, com expansão das empresas nacionais, relacionada principalmente ao fortalecimento do segmento de medicamentos genéricos no país (Vargas, 2009). Além disso, a indústria farmacêutica internacional é marcada pela sua diferenciação fundamentada nas ciências e com elevadas barreiras à entrada de concorrentes, associadas particularmente ao papel do marketing. Ademais, é estruturalmente concentrada, possui alto dinamismo,

sendo considerada como um oligopólio diferenciado (Akkari et al., 2016). Outras características demonstram que esse setor tem um número relativamente pequeno de grandes empresas multinacionais e elevado número de pequenas e médias firmas, atuando de maneira complementar aos grandes laboratórios (Selan, Kannebley Jr. e Porto, 2007).

Márcia Angell (Angell & Barcellos, 2007) em sua conhecida publicação “A Verdade sobre os Laboratórios Farmacêuticos”, oferece aos profissionais de saúde e ao público em geral uma visão mais aprofundada sobre a ordem vigente na produção, divulgação e prescrição de medicamentos por parte das indústrias. Em seu livro, a mesma destaca que a indústria farmacêutica apresenta um grande crescimento, com taxas superiores comparadas à economia mundial decorrente de concentração industrial, lucros excepcionais e combinação de crescimento no consumo de medicamentos com aumento de preços, dentre outros aspectos.

Outros elementos reforçam os problemas da forte dependência econômica, refletidos pelos dados dos fluxos de balança comercial, marcada por sucessivos aumentos de déficits, na qual os fármacos e medicamentos tem impacto nesse indicador, como demonstrado por Gadelha et al (2018). Esses autores também destacam que essa dependência em processo de crescimento decorre do aumento das importações, resultante de elevação da demanda interna em saúde, e que isso conforma, no cenário do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), a dificuldade nacional que reflete a assimetria global existente, afastando estruturalmente países, regiões e populações do acesso à saúde, “na qual alguns países se tornam meros consumidores de tecnologia enquanto outros definem o padrão tecnológico global, exercendo um domínio geopolítico que se desdobra para as políticas sociais” (Gadelha et al., 2018, p. 2120).

Vianna, (2002), ao discutir as intrincadas inter-relações no complexo médico-industrial (CMI), destaca que esse vem representando um estágio relacionado já

que “à necessidade de reprodução dos capitais investidos, as práticas capitalistas privadas se tornam hegemônicas e determinantes das funções, papéis e relações de cada ator no interior do próprio sistema”. Advoga ainda que:

[...] devido ao crescente aumento da competição industrial, tanto na área farmacêutica como na de equipamentos, a manutenção das taxas de retorno dos investimentos realizados dependia de um uso extensivo da tecnologia e, portanto, de um aumento crescente dos custos da prática médica. Constrói-se, assim, um cenário explosivo – de um lado, um crescimento vertiginoso da oferta; de outro, uma forte pressão de demanda – cujo resultado é evidente. Os gastos com a saúde aumentam de forma exponencial em praticamente todos os países (Vianna, 2002, p. 380).

Dados disponibilizados sobre o faturamento em vendas do setor farmacêutico brasileiro pela Guia Interfarma (Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2019) a partir de dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) mostram que o faturamento das indústrias, no período de 2005 a 2018, alcançou o valor de R\$ 586,58 bilhões, com crescimento na ordem de 248% nesse período de 14 anos.

Segundo dados de 2017 extraídos do Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018), dentre as distintas categorias de medicamentos regulados pela CMED (biológicos, específicos, genéricos, novos e similares), observa-se que dos 6.587 produtos comercializados, duas classes abarcaram mais de 65% do total de apresentações comercializadas, sendo 34,6% relativas aos medicamentos genéricos, seguidos pelos similares com 30,6% (Tabela 1).

Por outro lado, ao se tomar como base o faturamento, o cenário é alterado. Verifica-se que a classe de medicamentos novos (38,2%) e biológicos (22,2%) somam pouco mais de 60% do mercado (Tabela 1). Isso pode ser explicado pelo fato destas se referirem a medicamentos potencialmente sob patente, com exclusividade de venda e com produtos com maior valor agregado. No entanto, a CMED alertou que a categoria de medicamentos novos vem perdendo espaço em termos proporcionais

no faturamento, com quedas desde 2015, que chegava a ter 40%. Mesmo assim, dados de comercialização têm indicado supremacia desde 2015 dessas duas classes, que apresentaram o maior crescimento em faturamento e em quantidade de apresentações comercializadas em relação aos anos de 2015 e 2016 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018).

Tabela 1: Dados referentes à comercialização de medicamentos em 2017 por tipo de produto.

Tipo de Produto	Empresas	Produtos	Princípios ativos e associações	Subclasses Terapêuticas	Faturamento (em R\$)	Apresentações vendidas
Biológicos	69	265	173	78	15.409.519.216,48	168.158.976
Específicos	91	398	211	90	3.955.087.008,28	469.676.032
Genéricos	88	2.450	507	192	9.380.233.596,14	1.540.478.464
Novos	101	1.154	1.008	320	26.573.833.268,92	905.124.832
Similares	149	2.320	862	287	14.168.479.294,18	1.362.633.216
Total	214	6.587	1.794	458	69.487.152.384,00	4.446.071.520

Fonte: CMED/ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2018). Extraído do Relatório de Comercialização enviado pelas Empresas

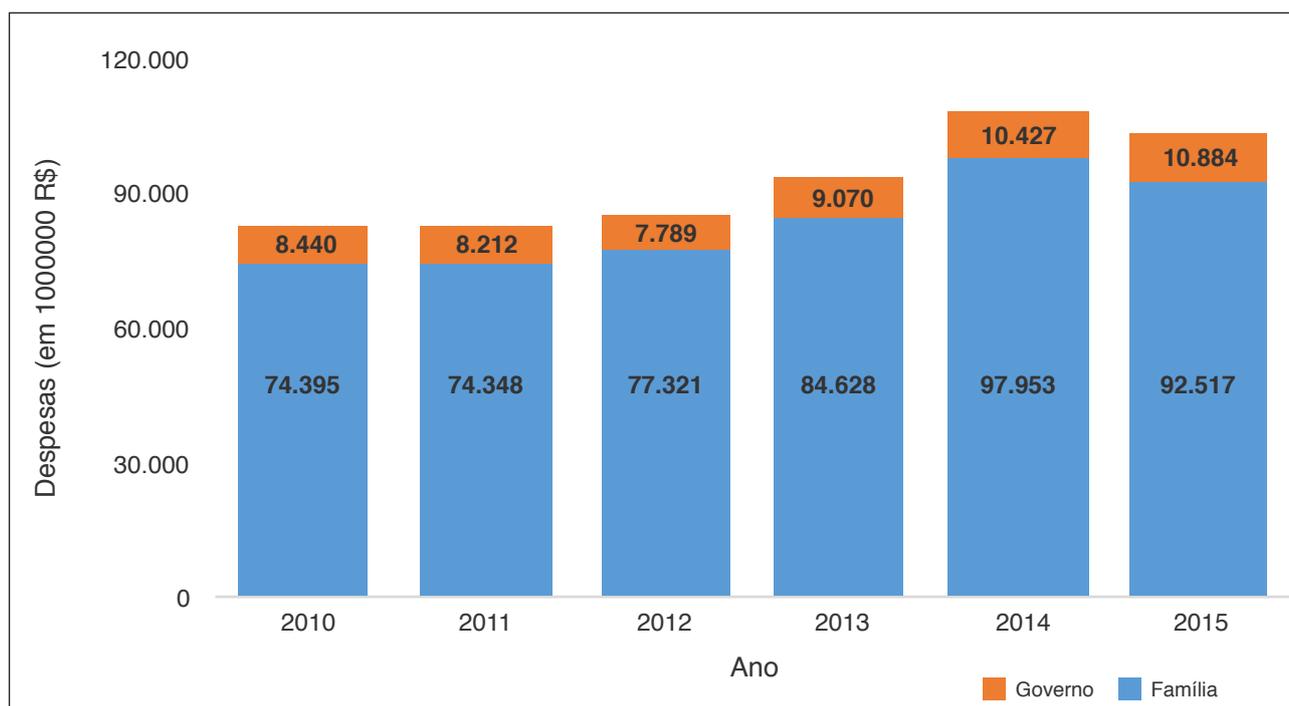
Apesar dessas informações mostrarem a expressividade do mercado farmacêutico, ainda é desafiador o acesso universal e igualitário à assistência farmacêutica no SUS. Dados das Contas Satélites (Ibge; Coordenação de Contas Nacionais, 2017) mostram enorme disparidade nos dados de consumo final de medicamentos pelas famílias no período 2010-2015. Em relação ao Produto Interno Bruto (PIB), o peso dos medicamentos distribuídos pelo governo (suprimidas despesas categorizadas como consumo intermediário, envolvidas na produção de serviços, com medicamentos utilizados em estabelecimentos de saúde, como por exemplo, vacinas, soros, uso hospitalar, além da parte do Programa Aqui Tem Farmácia Popular¹) foram, em

¹ Segundo a metodologia do Sistema de Contas Nacionais do IBGE, as transferências da parte do Programa Farmácia Popular, definido como Aqui Tem Farmácia Popular, que repassa recursos para farmácias privadas, são tratadas como subsídio ao consumo de medicamentos pelas famílias. Em valores correntes, cerca de R\$ 238 milhões foram transferidos dentro do Programa ao varejo farmacêutico para pagar os medicamentos

média, 0,2% nos seis anos. Por outro lado, o peso do que é financiado diretamente pelas famílias foi 1,5%.

Demonstrados de outra forma, as despesas de consumo final com medicamentos das famílias, segundo as contas nacionais, vis-à-vis ao governo têm um peso muito maior para a primeira, na ordem de 90% contra os 10% restantes (Figura 1). Esse desequilíbrio ainda indica a existência de problemas de acesso de medicamentos no Brasil, em que pesem os avanços observados antes da instalação da crise econômica e política.

Figura 1. Despesas de consumo final com medicamentos das famílias e do governo, entre 2010-2015 (em R\$ bilhões corrigidos para 31/12/2015).



Fonte: IBGE, Coordenação de Contas Nacionais, 2017.

Dados com gastos nos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) em 2016, com produtos farmacêuticos do varejo,

adquiridos pelas famílias em 2010, passando a mais de R\$ 2,7 bilhões em 2015.

representaram 1,4% do PIB e 2% ou mais em quatro países (Grécia, Hungria, Estados Unidos e Japão). Essa participação, em média, permaneceu estável na última década, enquanto a participação nos gastos atuais com saúde diminuiu de 19,2% para 16,5%, entre 2006 e 2016. Por outro lado, os gastos farmacêuticos totais são de 9 a 30% maiores que isso, tomando por base sua utilização em ambientes hospitalares ou em outros tipos de unidades de saúde. Em termos reais, os membros da OCDE, em média, vêm reduzindo os gastos com medicamentos no varejo, passando de um crescimento de 8% em 2001 para taxas de crescimento negativas após 2009. Isso pode ser explicado pelo impacto da expiração de patentes e por efeito das políticas de contenção de custos. A partir de 2014 houve retomada do crescimento (OECD, 2018).

Ainda com comparativos internacionais, dados de 2016 dos países membros da União Europeia (EU) mostram a existência de variações nos gastos per capita com medicamentos, que podem refletir diferenças nos preços, práticas de consumo e distribuição, além da difusão dos genéricos. Entre esses países, a Alemanha figura com o maior gasto *per capita* (572 euros), cerca de 40% acima da média da EU, seguida da Irlanda (498 euros) e da Bélgica (491 euros). No outro extremo da escala, a Dinamarca (203 euros), a Romênia (255 euros), a Estônia (262 euros) e a Polônia (267 euros) apresentaram níveis de gastos inferiores. Em relação ao tipo de financiamento, a cobertura advinda dos regimes governamentais e de seguro obrigatório nos países membros da UE foi em média 64%, com a parte restante coberta pelo desembolso direto (34%) e por seguro privado. A cobertura é mais generosa na Alemanha e em Luxemburgo, com 80% ou mais. Por outro lado, cerca de 25% dos países da UE têm cobertura pública inferior a 50%, sendo particularmente baixa na Bulgária (19%) e no Chipre (18%) (OECD, 2019).

Obviamente a comparação entre o padrão do gasto público com medicamentos alemão e o brasileiro requer verificação sobre a metodologia de apuração desses gastos, além do padrão de desenvolvimento econômico entre os países. No entanto, os gastos governamentais brasileiros em 10% do mercado em termos financeiros

podem trazer subsídios para identificar a grande disparidade entre ambos, além de poder inferir a existência de “maior esforço daqueles países no financiamento do acesso a medicamentos para suas populações” (Vieira, 2019, p. 20).

Há um enorme desafio político-econômico relativo à sustentabilidade e à garantia de recursos para o financiamento de medicamentos no Brasil. Ainda mais quando se debate quais são os limites atuais e os critérios de acesso universal à assistência farmacêutica integral garantida pelo poder público no Brasil. Sobre isso, em 2011, cumulativamente duas legislações, a Lei nº 12.401 e o Decreto nº 7.508, trouxeram contornos objetivos para tentar pacificar esse contexto, que são:

1. Estar o usuário assistido por ações e serviços de saúde do SUS;
2. Ter o medicamento sido prescrito por profissional de saúde, no exercício regular de suas funções no SUS;
3. Estar a prescrição em conformidade com a RENAME e os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas ou com a relação específica complementar estadual, distrital ou municipal de medicamentos; e
4. Ter a dispensação ocorrido em unidades indicadas pela direção do SUS.

Além disso, com o intuito de ampliar o acesso à assistência farmacêutica, os entes federados podem aceitar documentações oriundas de serviços privados de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), desde que respeitadas as regulamentações dos Componentes da Assistência Farmacêutica definidas pelo SUS e as pactuações realizadas nas Comissões Intergestores Tripartite (CIT) e Bipartite (CIB) (Portaria GM/MS nº 2928/2011).

Entretanto, tais atributos, ainda que presentes nas normas do SUS, e provenientes de normas com características mais robustas (na forma de lei e decreto), ainda têm sido insuficientes para a plena garantia aos pacientes dos medicamentos que lhe são necessários. Ademais, a organização das atividades e das ações da assistência farmacêutica no SUS, associadas às demais políticas

públicas de saúde e sociais, ao longo dos anos, serão capazes de pavimentar o processo instalado de concretização da cidadania, coerente com os princípios constitucionais do direito à saúde.

Não há de se minimizar o fato de o SUS ser o maior sistema de saúde do mundo, em meio aos seus obstáculos contra o subfinanciamento (Collucci, 2018), que afeta e limita sua atuação, ainda mais em um país em via de desenvolvimento, populoso, com dimensões continentais, associadas às doutrinas de um sistema de saúde vanguardista, que tem a universalidade, integralidade e equidade como seus princípios.

Inovações tecnológicas do século 21 e os serviços farmacêuticos

As inovações tecnológicas vêm alterando de maneira drástica e acelerada a forma como as pessoas vivem e interagem, seja na vida pessoal ou laboral, e isto não se dá de forma diferente nos serviços farmacêuticos, tanto ambulatoriais quanto hospitalares. Ainda que de maneira não exaustiva, dada a amplitude do tema, cabe mencionar alguns desses avanços, uma vez que implicam na qualificação do acesso aos medicamentos.

Um dos aspectos a ser mencionado é o uso das tecnologias móveis. Há indicações de 230 milhões de *smartphones* no Brasil em 2019, mais do que um por habitante, com distribuição possivelmente desigual, como o é a de outros bens no país (O Estadão, 2019). Não há dados precisos sobre o uso especificamente por profissionais da saúde em ambiente de trabalho brasileiro, nem como se dá o acesso aos aparelhos - se pessoais, o que pode gerar resistências dos profissionais, além de problemas de segurança, ou fornecidos pelos empregador -, mas algumas possibilidades podem ser visualizadas na literatura internacional, para o que nos baseamos na discussão feita por Aungust et al. (2013).

A facilidade de acesso a documentos de referência em informação de medicamentos é uma dessas possibilidades e bases relevantes, como a Micromedex,

tem migrado de computadores para aplicativos móveis. Algumas dessas bases podem ser baixadas para o aparelho e funcionar off-line. No Brasil, o Conselho Federal de Farmácia realizou uma parceria com a empresa e oferece acesso aos profissionais regularmente inscritos. Existem outros aplicativos com funcionalidade de informação, como as calculadoras médicas, que podem apoiar o farmacêutico nos ajustes de dose em situações como doença renal ou hepática.

Os sistemas de suporte à decisão clínica (*Clinical decision support systems* (CDSSs)) são outra aplicação importante disponível tanto a prescritores quanto a farmacêuticos. São aplicações que contêm algoritmos que permitem sugerir ajustes de dose, verificar interações medicamentosas e monitorar intervenções de seguimento (Berner et al., 2006). Revisão sistemática mostrou que os CDSS apresentaram efeito marginal a moderado na APS na melhora da prescrição de antibióticos (Holstiege, Mathes e Pieper, 2015). Os aplicativos móveis também permitem ao farmacêutico processar prescrições urgentes durante uma ronda clínica, por exemplo.

Os aparelhos móveis também podem ser usados em atividades de educação continuada em múltiplas possibilidades, como podcasts, guias anatômicos 3D, simulações médicas e cursos *online*.

A comunicação entre profissionais, oral ou escrita, síncrona e assíncrona é outra possibilidade para a qual se tem demonstrado aumentar a produtividade, embora também com efeitos adversos, como interrupções frequentes, discordâncias sobre a urgência das situações e decréscimo da comunicação verbal (WU et al., 2011). Da mesma forma se ampliam as possibilidades de comunicação com os usuários, que podem ter acesso aos seus dados clínicos e laboratoriais. Os usuários podem receber alertas de datas de consultas, disponibilidade de medicamentos, adesão ao tratamento e mensagens educativas. Existem possibilidades de conectar dispositivos que permitem aos aparelhos móveis realizar medições como frequência cardíaca, eletrocardiograma, e glicemia capilar, entre outros, comunicando aos profissionais resultados potencialmente alarmantes.

É importante considerar as limitações, sendo a primeira delas a qualidade e confiabilidade das informações. Os aparelhos de medicação terão de funcionar numa multiplicidade de equipamentos, sendo bastante difícil que possam ser igualmente validados em cada uma delas. A pontuação conferida pelos usuários, critério bastante utilizado na escolha, pode não ser capaz de aferir estes aspectos. Outras barreiras, como o pequeno tamanho da tela e do teclado, dificultando o uso ágil também tem sido relatadas (Aungst, 2013). No Brasil, a Anvisa tem tentado atualizar a regulação, assim como acompanhar a discussão internacional no tema, mas a velocidade das mudanças tornam esse um desafio importante (Barbosa, 2019).

As alterações no processo de trabalho são inevitáveis, porém podem trazer novos riscos mascarados pelos encantos da tecnologia. Certamente este cenário exigirá esforços da capacidade de adaptação por parte dos profissionais de saúde, professores, alunos e usuários (Rocha et al., 2016). A atualização e aplicação da regulação, a tradução ao português e/ou desenvolvimento local de tecnologias adequadas à nossa realidade, a conscientização e treinamento dos atores envolvidos, a disseminação das tecnologias que se comprovarem seguras e vantajosas são desafios para o cenário brasileiro.

As grandes bases de dados e suas aplicações nas políticas farmacêuticas são outro tema importante. As probabilidades de uso por diferentes atores colocam possibilidades e riscos que precisam ser conhecidos e monitorados. Por um lado, se ampliam as capacidades de informação para apoio à decisão, com conhecimento da dinâmica de mercado, incluindo hábitos de prescrição e consumo e eventos adversos relacionados aos medicamentos, ensejando ações para promoção do uso apropriado de medicamentos, assim como informações gerenciais, com possibilidade de melhoria do sistema de gestão. Por outro lado, com muito mais potência, as informações são apropriadas pelo setor privado, que podem ter outros interesses como a indução do consumo (Cattell, Chilukuri e Levy, 2013) com vinculação duvidosa com a necessidade e os benefícios à saúde pública. O uso dessas

informações requer conhecimento especializado, ainda em disseminação no Brasil, além de acesso às bases de dados. Tudo isso se envolve também em considerações éticas importantes. A Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no SUS (BNAFAR) (Brasil. Ministério da Saúde, 2019) e o trabalho do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde/Fiocruz (Fundação Oswaldo Cruz, 2019) são exemplos de esforços brasileiros também na criação de bases nacionais em assistência farmacêutica quando no desenvolvimento e aprimoramento de metodologias de pesquisa em grandes bases de dados.

No que concerne a modelos de provisão de medicamentos, cabe mencionar o que parece ser uma inovação brasileira: a entrega domiciliar de medicamentos, ao que se sabe iniciada no município do Rio de Janeiro, local em que já foi interrompida. No entanto, este assunto eventualmente volta à baila, ainda que as experiências não sejam adequadamente documentadas quanto aos desafios logísticos e efeitos no cuidado ao usuário.

Contribuição dos medicamentos na agenda 2030

Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), aprovados na Cúpula do Milênio em Nova York, em 2000, por representantes de 189 países, colocaram o desenvolvimento sustentável e a eliminação da pobreza como metas prioritárias, por intermédio de oito Objetivos, 18 metas e diversos indicadores. Entre esses Objetivos vários se relacionavam diretamente ou indiretamente com saúde. Muitas iniciativas que mobilizaram o setor saúde, ao longo dos anos, encontravam-se respaldadas na chamada Declaração do Milênio (Bermudez, 2014). No entanto, passaram-se 15 anos para a adoção da Agenda 2030, já detalhada anteriormente, com seus inúmeros desafios a serem atingidos.

Assim, a partir de setembro 2015, 193 Estados Membros das Nações Unidas adotaram a Agenda 2030 e os ODS (United Nations, 2015), estabelecendo a transição e o legado dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e deixando muito clara

a necessidade de “não deixar ninguém para trás”. Embora vários dos 17 Objetivos e as 169 metas da Agenda 2030 englobem relações com o campo da Saúde, especificamente o Objetivo 3 trata diretamente da Saúde, ao afirmar: “Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades”. Mais explicitamente, a Meta 3.8 diz textualmente “Atingir a cobertura universal de Saúde, incluindo a proteção do risco financeiro, o acesso a serviços essenciais de qualidade e o acesso a medicamentos e vacinas essenciais, seguros, eficazes, de qualidade e a preços acessíveis para todos”. A Meta 3.b também enfatiza o acesso a medicamentos ao afirmar “Apoiar a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas e medicamentos para as doenças transmissíveis e não transmissíveis, que afetam principalmente os países em desenvolvimento, proporcionar o acesso a medicamentos e vacinas essenciais a preços acessíveis, de acordo com a Declaração de Doha, que afirma o direito dos países em desenvolvimento de utilizarem plenamente as disposições do acordo TRIPS sobre flexibilidades para proteger a saúde pública e, em particular, proporcionar o acesso a medicamentos para todos”. Entretanto, vale lembrar que, ademais das metas diretamente relacionadas, os medicamentos tem contribuição expressiva no alcance de basicamente todas as demais metas dos ODS.

Cabe ressaltar que o Direito à Saúde encontra respaldo claramente, entre outros regramentos, na Carta das Nações Unidas (1945), na Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948) e na Constituição da Organização Mundial da Saúde (1948) (United Nations Development Programme, 2016).

Dois meses depois da adoção dos ODS, o Secretário-geral das Nações Unidas anunciou o estabelecimento do Painel de Alto Nível em Acesso a Medicamentos, designando dois ex-presidentes (da Suíça e de Botsuana) como coordenadores e composto de 15 membros de reconhecida respeitabilidade mundial no campo temático em questão. O Painel de Alto Nível foi instituído em consistência com a visão da Agenda 2030 e atendendo também à recomendação da Comissão Global

sobre HIV e a Lei, do Secretário-geral das Nações Unidas, cujo relatório foi divulgado em 2012 (UNDP, 2012).

Respalado pelo compromisso dos Estados Membros das Nações Unidas de reforçar a coerência política para o desenvolvimento sustentável, os termos de referência do Painel de Alto Nível explicitaram “revisar e avaliar propostas e recomendar soluções para remediar a incoerência política entre os direitos justificáveis dos inventores, as leis internacionais de direitos humanos, as regras de comércio e a saúde pública no contexto das tecnologias em saúde” (Bermudez, 1995). Em outras palavras, consideramos que os termos do Painel reavivam os conflitos entre saúde e comércio, discussão que vem sendo travada de maneira intensa nas últimas décadas e que foi deflagrada de maneira pública a partir de 1998 na Organização Mundial da Saúde (Bermudez, 2014; 2017b). Essa dualidade já vinha sendo discutida de modo incipiente em publicações anteriores (Bermudez, 1995; Bermudez et al., 2004; Bermudez e Possas, 1995).

Naquela época e inseridos na discussão travada nos diversos foros da Organização Mundial da Saúde, em especial com a aprovação, em 1999, da Resolução WHA52.19 - Estratégia Revisada de Medicamentos e a publicação de Velasquez e Boulet em 1999 (Velasquez & Boulet, 1999), que levanta os aspectos e impacto da propriedade intelectual, dos acordos de livre comércio então em discussão, no acesso a medicamentos -, eram elencados três aspectos de relevância para o setor saúde:

1. O Acordo TRIPS da OMC estabelece padrões mínimos no campo da propriedade intelectual.
2. Todos os membros da OMC são obrigados a cumprir com estes padrões, sendo obrigados a modificar seus regramentos nacionais - no nosso caso, a Lei de Propriedade Industrial.
3. Consideramos e defendemos que os interesses da saúde pública devem ser sempre considerados e privilegiados quando da implementação do Acordo TRIPS.

Com base nas discussões então em curso na OMS e considerando a necessidade de aprofundar as relações entre saúde e comércio, introduzimos esse assunto nas discussões de saúde no Brasil e, de maneira pioneira, publicamos no Brasil uma avaliação preliminar das implicações da propriedade intelectual para a saúde pública e o acesso a medicamentos (Bermudez et al., 2000).

Durante pouco menos de um ano, os membros do Painel se reuniram em um amplo e complexo ambiente consultivo, que incluiu consensos e dissensos, duas chamadas públicas, que envolveram 182 contribuições, e duas consultas públicas, em Londres e Joanesburgo, para analisar e discutir as propostas recebidas e incorporar as visões dos proponentes e da sociedade civil, de gestores, setores público e privado, academia, organismos das Nações Unidas e multilaterais e outras partes interessadas.

Levar a discussão, do âmbito restrito da OMS, para o seio das Nações Unidas representa reconhecer a importância do acesso a medicamentos no atual contexto do direito à saúde e mesmo diante das propostas de cobertura universal da saúde, hoje foco da OMS. Entretanto, entendemos também que implica em reconhecer as pressões presentes permanentemente na OMS e que ficaram evidentes durante toda a discussão que envolveu saúde e comércio nas últimas duas décadas (Bermudez, 2014). O mandato conferido ao Painel de Alto Nível foi a chamada para “Revisar e avaliar propostas e recomendar soluções para remediar a incoerência política entre os direitos justificáveis dos inventores, as leis internacionais de direitos humanos, as regras de comércio e a saúde pública no contexto das tecnologias em saúde”.

A metodologia implementada pelo Painel de Alto Nível foi uma coordenação entre três eixos complementares: o próprio Painel com seus 16 membros; um grupo assessor de *experts* composto de 25 membros, oriundo da academia, de setor privado, sociedade civil e organizações relevantes das Nações Unidas e organismos internacionais, cuja função era de dar apoio nas discussões ao Painel;

e um mecanismo de Diálogo Global com a chamada para contribuições e duas audiências públicas, em Londres e Joanesburgo.

Durante as atividades do Painel, foram recebidas quase 200 contribuições, originárias de setores governamentais, sociedade civil, setor privado, instituições acadêmicas, organizações internacionais e propostas independentes. Todas elas foram analisadas e levadas em consideração nas discussões e na elaboração do relatório do Painel.

O Relatório do Painel de Alto Nível, divulgado em setembro de 2016, constou de quatro blocos: Inovação e Acesso em Tecnologias de Saúde; Leis de Propriedade Intelectual e Acesso a Tecnologias de Saúde; Novos Incentivos para Pesquisa e Desenvolvimento de Tecnologias em Saúde; Governança, Responsabilização e Transparência. Cabe ressaltar que o Relatório (United Nations Development Programme, 2016) foi aprovado por consenso, entretanto levando a manifestações em separado de membros do Painel, num total de seis comentários, também incluídos no documento.

Um total de 24 recomendações consta no Relatório do Painel de Alto Nível, apontando para falhas no acesso a medicamentos e tecnologias, mas focalizando na necessidade de implementar ações concretas, que devem ser uma base para assegurar um futuro que possa contemplar um alinhamento com a Agenda 2030.

Em publicação posterior à divulgação do Relatório, promovemos a digressão sobre as falhas do mesmo, pelo fato de as dificuldades em conseguir consenso dados os diferentes interesses envolvidos, como também pela diferença de visão com relação ao atual sistema de P&D e Acesso a Tecnologias, em especial pelos monopólios que a proteção patentária representam (Bermudez, 2017a).

Por oportuno, destacamos o alinhamento que as atuais propostas de atividades e ação da Organização Mundial da Saúde apresentam com a Agenda 2030, em especial no 13º Programa de Trabalho que abrange o período entre 2019 e 2023 (World Health Organization, 2018a; World Health Organization, 2006, 2017, 2018b). Além da referência às propostas do Painel de Alto Nível, o Plano de Trabalho da OMS reitera a

importância de iniciativas recentes, incluindo a Estratégia Global e o Plano de Ação em Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual (World Health Organization, 2011); a viabilidade de expandir o *pool* de patentes (Bermudez e 'T Hoen, 2010) para incluir medicamentos essenciais; também fica evidente a preocupação atual com os preços elevados de medicamentos e o acesso a produtos oncológicos (Organização Pan-Americana da Saúde, 2018). Da mesma maneira, ações e documentos da OPAS/OMS ressaltam a importância do acesso a medicamentos e as políticas farmacêuticas como relevantes na garantia do acesso à saúde em nossa região.

Considerando o evento dos 30 anos da Conferência de Nairobi em 1985, em 2015 se mobilizou o esforço de conformar um documento que ademais de identificar os avanços e desafios lograsse ser propositivo em termos de caminhos a tomar. Os objetivos de desenvolvimento sustentável, assim como a cobertura universal em saúde, foram marcos para o trabalho.

Foi formada uma comissão de especialistas no tema das políticas farmacêuticas em todo o mundo, que incluiu apenas um profissional da América Latina. Após um conjunto de reuniões para alinhamentos, além de interações virtuais, a Comissão Lancet definiu como suas atribuições:

1. Sintetizar as lições aprendidas nos primeiros 30 anos de desenvolvimento e implementação de políticas de medicamentos essenciais;
2. Desenvolver uma agenda para os próximos 20 anos de políticas institucionais, regionais, nacionais e globais sobre medicamentos essenciais e outras tecnologias em saúde;
3. Aumentar a conscientização global sobre a relevância das políticas de medicina essencial para alcançar as metas globais de saúde e desenvolvimento sustentável, com atenção especial à cobertura universal de saúde;
4. Definir as necessidades atuais de pesquisa operacional que contribuam para aumentar a efetividade e eficiência das políticas e programas de medicamentos essenciais.

O documento publicado se organiza em seis eixos, sendo que os cinco primeiros culminam com propostas. No último são propostos indicadores para cada um dos eixos precedentes.

Um dos aspectos sinalizados é a estimativa da necessidade de 13 a 25 UDS *per capita* para a garantia de acessos a medicamentos essenciais nos países de renda baixa e média (Wirtz et al., 2016).

Perspectivas futuras

Em trabalho recente, Castro et al. (2019) levantam a preocupação com a deterioração dos indicadores de saúde em ambiente sem acréscimo de recursos no futuro mediato e imediato, com a situação piorando em pequenos municípios. Esse fato, fruto das atuais políticas de austeridade, ao mesmo tempo em que impulsiona uma regressão com realizações e direitos adquiridos nos 30 anos da existência do nosso sistema de saúde brasileiro, também provoca a exacerbação da iniquidade e das diferenças regionais geográficas.

Os avanços observados nas nossas políticas sociais, como o exemplo do Brasil ter sido um dos únicos países a atingir a meta 4 dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, certamente vão sofrer uma reversão com as políticas de austeridade implementadas a partir de 2018, em especial o congelamento do teto dos gastos públicos expresso na Emenda Constitucional 95/2016, com impacto direto na mortalidade infantil e mortalidade associada a doenças cardiovasculares (Collucci, 2018).

Iniciativas associadas pelos atuais governantes, como a ruptura com o programa Mais Médicos e a consequente perda de 7.271 posições exercidas por médicos cubanos, as alterações nas políticas de saúde reprodutiva considerando um governo mais conservador, as dificuldades de lidar com populações LGBTQ+, as políticas educacionais pregando “Escola sem Partido” ou proibindo aspectos relacionados com identidade de gênero, levaram Castro et al. (2019) a proporem

diversas medidas capazes de fortalecer a sustentabilidade do SUS e prevenir a piora dos resultados em saúde, que incluem a manutenção dos princípios do SUS em direção à cobertura universal de saúde no Brasil; financiamento público adequado e asseguramento da alocação dos recursos; uma rede integrada de serviços de saúde; desenvolvimento de um novo modelo interfederativo de governança; a expansão de investimentos em saúde e o fortalecimento de políticas sociais, econômicas, tecnológicas, industriais e um adequado marco regulatório; e, finalmente, a promoção de um diálogo social como estratégia que assegure uma visão de transformação do SUS com base nos princípios do direito à saúde.

Não bastasse a preocupação com o congelamento dos gastos públicos, ao mesmo tempo tendo a incorporação de novas tecnologias, sempre de elevado preço, ainda temos a preocupação com a dinâmica do setor farmacêutico, o qual pode assumir feições radicalmente diferentes do contexto atual nos próximos anos.

Nitidamente estamos frente a um aumento necessário no gasto com medicamentos no SUS. De acordo com Vieira (2018), entre 2010 e 2016, as despesas do SUS aumentaram em 30%. Nesse mesmo período, o gasto do SUS com medicamentos passou de R\$ 14,3 bilhões para R\$ 20 bilhões, representando um crescimento de 40%. Ao mesmo tempo, a participação do gasto federal com medicamentos subiu de 11% em 2010 para 16% em 2016.

Nestes últimos anos, assistimos à extinção do Programa Farmácia Popular do Brasil (rede própria), que representava um aporte complementar no acesso a medicamentos da população brasileira, em especial em municípios mais desprovidos de recursos (Luiza et al., 2018; Silva et al., 2015). Ainda de acordo com Vieira, o gasto com o Farmácia Popular registrou um crescimento de 580% entre 2010 e 2016.

De acordo com dados do Ministério da Saúde, o mercado farmacêutico brasileiro em 2015 era constituído por 209 empresas farmacêuticas, comercializando 13.523 apresentações de medicamentos, representando um faturamento R\$ 53,9 bilhões (ANVISA, 2017).

Não há dúvidas que importantes avanços no acesso a medicamentos têm sido evidenciados no Brasil ao longo das últimas décadas. Já mencionamos esses fatos na avaliação dos 30 anos da Assistência Farmacêutica no SUS (Bermudez et al., 2018b). Nessa publicação lidamos com as diretrizes e prioridades da Política Nacional de Medicamentos no contexto do paradigma da integralidade, um dos pilares básicos do SUS. Colocamos claramente que a Assistência Farmacêutica e o tema do acesso a medicamentos são bastante amplos e lançamos o alerta para as consequências das atuais políticas governamentais e os riscos do desmonte do SUS, assim como de outras estruturas solidamente construídas.

Dados da PNAUM, efetuada entre 2013 e 2014 (Barros et al., 2017; Tavares et al., 2016; Vieira, 2008, 2018) mostram o acesso gratuito da população a um elenco importante de medicamentos essenciais, com a prevalência maior no acesso a medicamentos gratuitos entre as populações mais pobres. Esses dados, somados aos gastos do governo, aumentando gradativamente, certamente vão ser comprometidos com o congelamento do teto dos gastos públicos pela EC-95/2016. A incorporação de novos medicamentos, mais caros, no SUS e a crescente judicialização da demanda de medicamentos, com cifras alarmantes, certamente vão inibir os índices de acesso a medicamentos pelo SUS. Ainda de acordo com dados do Ministério da Saúde (Folha de São Paulo, 2018; Vieira, 2018), os gastos com medicamentos solicitados por demandas judiciais entre 2009 e 2015 alcançaram cifras de R\$ 3,4 bilhões, com um crescimento real de 547%, sendo os medicamentos mais solicitados aqueles destinados ao tratamento doenças raras e diabetes (Brasil, MS/SCTIE/DAF, 2016).

A gestão e incorporação de tecnologias pelo SUS permanece uma questão estratégica e um grande desafio aos sistemas de saúde, pois a oferta de produtos e tratamentos cada vez mais singelos e de preços elevados, ao mesmo tempo em que podem contribuir para o aumento da expectativa de vida de contingentes das nossas populações, podem inviabilizar o sistema se não houver uma contenção dos preços elevados e inacessíveis muitas vezes pleiteados (Bermudez, 2014; Vieira, 2019).

De acordo com a OMS e o conceito também adotado no Brasil, as denominadas “doenças raras” são aquelas que acometem a menos de 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. Elas geralmente são crônicas, degenerativas e a maioria, cerca de 80% tem origem genética (Rode, 2005; Sanfilippo & Lin, 2014). É estimado que existam entre 6.000 e 8.000 diferentes doenças raras no mundo. Estamos incluindo essa discussão com vistas a analisar e discutir perspectivas futuras pelo fato de que essas doenças atingem quantidades restritas de pessoas, mas os esforços de diagnóstico e tratamento levam a que a indústria farmacêutica lance produtos a preços inacessíveis e muitas vezes extorsivos.

Do ponto de vista do acesso a medicamentos, podemos remontar que o escândalo da talidomida (Oliveira, Bermudez e Souza, 1999), em 1962, fez com que houvesse mais restrições no licenciamento de novos medicamentos nos EUA, com exigências no que se refere à segurança e mais necessidade de estudos científicos, surgindo a denominação de “medicamentos órfãos para doenças raras” e o “Orphan Drug Act” em 1983, com a finalidade de estimular a indústria a desenvolver medicamentos para aquelas doenças que não representavam atrativos pela raridade. Entretanto, hoje vemos os preços altíssimos que a indústria pratica.

No Brasil, o Ministério da Saúde regulamentou a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (Portaria 199/2014) desde 2014, com uma rede de atendimento para a prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação no SUS, inclusive estabelecendo uma série de Centros Especializados em Reabilitação, atenção domiciliar e aconselhamento genético (Brasil, Ministério da Saúde, 2014).

Os medicamentos para doenças raras são incorporados após avaliação pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias) do Ministério da Saúde. Atualmente existem 36 PCDTs (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas) para doenças raras, muito aquém do que se espera no futuro próximo, lidando com a integralidade do SUS.

É necessário diferenciar o que sejam as doenças raras e as doenças negligenciadas, na definição da OMS, doenças tropicais negligenciadas (Who Action Programme on Essential Drugs, [s.d.]). Esta última categoria sofre com a falta de pesquisa e desenvolvimento, no caso das doenças negligenciadas, pois as mesmas atingem populações pobres em países pobres, o que resulta em não ter atrativo para a indústria farmacêutica investir.

Nitidamente se observa um aumento na pesquisa e na produção de medicamentos por via biotecnológica, por um lado por representar novos desafios, mas essencialmente por serem de maior valor agregado que os medicamentos oriundos de síntese química. Na atualidade e de acordo com dados oficiais², os medicamentos biológicos já representam 43% dos gastos enquanto representam apenas 5% dos quantitativos.

O advento de novas abordagens terapêuticas, das terapias genéticas e celulares já disponíveis representam um primeiro passo para uma nova medicina, baseada em diagnóstico e tratamento personalizados, de custo muito maior e de difícil implementação em massa, o que indubitavelmente deve comprometer o futuro da atenção à saúde no SUS. Certamente haverá também uma maior demanda de judicialização, pois sabemos que uma vez que novas ferramentas estejam disponíveis no setor privado altamente especializado, haverá todo um movimento para a expansão dessas alternativas. Esse futuro é impossível de se prever!

Pesquisa recente verificou que existem hoje 1.034 testes clínicos com terapias genéticas ou celulares (Elmhirst, 2019), o que permite auferir que pelo menos 72 novas terapias genéticas estarão disponíveis na próxima década. O impacto dessa potencial “incorporação” na prática clínica pode ser considerado que, nos termos atuais, é absolutamente inviável e improvável.

Instalações para a produção de medicamentos destinados a terapias genéticas ou celulares, com plantas multipropósito e tecnologias *single-use* com barreiras e material descartável, embora não impossível, não se encontram disponíveis ou em

² Brasil. Ministério da Saúde. Grupo-Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), 2013. Medicamentos Biotecnológicos para o SUS: 2ª geração das parcerias de Desenvolvimento Produtivo

fase de adequação para atender o que seria uma demanda de um país continental como o Brasil, um sistema público de Saúde (SUS) com acesso universal.

A medicina do futuro vai ter bases e dinâmica completamente diferente do que conhecemos e praticamos hoje. Hoje defendemos o acesso a medicamentos como elemento fundamental do direito à saúde. Dessa maneira se encontra fundamentado na Constituição da OMS em 1948; na Declaração Universal dos Direitos Humanos também em 1948; no Pacto Internacional sobre os direitos econômicos, sociais e culturais em 2009; em diversas resoluções lidando com medicamentos na OMS, nos Escritórios Regionais da OMS. O Fórum Social Mundial de 2015 reitera que o acesso a medicamentos não pode ser impedido por questões diversas, entre elas legislação de propriedade intelectual, falta de financiamento, pobreza, iniquidades e discriminação, entre outros fatores.

Sabemos também que custos de produção de medicamentos não se traduzem em preços, sendo que um amplo contingente de medicamentos essenciais da Lista-modelo da OMS pode ser fabricado a custos muito baixos e a maioria dos mesmos é comercializada a preços muitas vezes superiores (Hill, Barber e Gotham, 2018). Da mesma maneira, os países, incluindo o Brasil, precisam ter o direito e a garantia de utilizar as flexibilidades do Acordo TRIPS da OMC. Relato recente nos mostra que a partir de 2001, quando os países membros da OMC adotaram a Declaração de Doha, foram identificadas 176 instâncias em que se cogitou a utilização de flexibilidades do Acordo TRIPS, das quais 100 (56,8%) envolviam licenças compulsórias ou licenças públicas não comerciais (t Hoen et al., 2018).

Entretanto, como vimos em outra parte desta publicação, as tendências futuras vão ser mais direcionadas a medicamentos de base biotecnológica e à terapia genética ou celular, alguns dos quais já disponíveis com preços inacessíveis. Não há limites para os avanços que a Ciência pode trazer no futuro imediato, mas temos certeza de que esses produtos terão preços elevados e, de certo modo, injustificáveis. Recentemente, se travou uma polêmica no Escritório de Patentes da Europa ao dar

entrada uma solicitação de proteção patentária para uma invenção gerada por Inteligência Artificial (Kelion, 2019; The Times, 2019). Esse tema vem sendo debatido com muitas polêmicas envolvidas, mas que nos coloca frente a uma realidade completamente diferente de nossa realidade atual (Perc, Ozer e Hojnik, 2019).

Em termos de futuro, nossa sociedade tem que se preparar e cabe à Fiocruz um papel histórico e de liderança no processo de prospecção estratégica no campo do acesso a medicamentos como direito humano fundamental. Além de ampliar sua participação na produção farmacêutica, tanto em produtos de base química como biotecnológica, tem que assegurar o domínio da síntese química para a produção e fármacos, com a instalação de planta piloto de síntese química, ou no contexto da cooperação no Parque Tecnológico da UFRJ, ou buscando alternativas concretas e que permitam avançar no médio prazo. A produção biotecnológica também deve ser contextualizada em função de produtos estratégicos e de interesse para o SUS. Em ambas iniciativas, a cooperação com o setor privado deve atender a interesses sociais e estratégicos. Adicionalmente, e considerando o progresso científico e tecnológico das próximas décadas, também a produção de medicamentos destinados a terapias genéticas e celulares deve ser implementada com investimentos, pessoal capacitado e cooperação com o exterior. A busca de cooperação concreta com instituições de ponta deve ser uma constante na agenda da Fiocruz, como poderia/deveria ser com o Laboratório Nacional de Luz Síncrotron em Campinas (<https://www.lnls.cnpem.br/en/>), de caráter público, ímpar no mundo e que vem desenvolvendo pesquisas relacionadas com aplicações na medicina e cosmética, incluindo a estrutura tridimensional de proteínas para o desenvolvimento de novas tecnologias.

Manter a estrutura complexa e complementar da Fiocruz no acesso a medicamentos, a relação estreita com a Agenda 2030 e os ODS, a preservação dos progressos e a ousadia em trilhar novos caminhos e novas parcerias devem ser fatores a nortear os caminhos da Fiocruz nas próximas décadas.

Adicionalmente e de cunho estratégico, a Fiocruz deve se estruturar e pressionar o governo para o cumprimento das recomendações do Painel de Alto Nível do Secretário-geral das Nações Unidas, em especial para a emissão de licenças compulsórias para medicamentos que possam estar inviabilizando o acesso e o SUS. As flexibilidades do Acordo TRIPS, embora sejam sempre contestadas pelos países centrais e pela indústria, são direitos que os países que assinaram o Acordo TRIPS têm. Recomendação do Painel foi muito clara no sentido de que os países aprovelem legislações internas que facilitem a emissão de licenças compulsórias quando necessário. Por outro lado, em que pese os riscos inerentes, é preciso rever o atual sistema de propriedade intelectual e industrial para eliminar as barreiras patentárias que impedem o acesso a medicamentos necessários. Uma proposta apresentada ao Painel e que não chegou a consenso foi a exclusão dos medicamentos essenciais da proteção patentária, inicialmente utilizando a Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS e posteriormente, cada país se adequar a suas próprias listas de medicamentos essenciais.

A Fiocruz tem também um papel relevante no que concerne aos serviços farmacêuticos, tema em que desenvolve pesquisa, cursos, apoio a países e a instâncias do SUS relacionados a todos os níveis de cuidado.

Como propostas, por oportuno, reproduz-se aqui as construídas e priorizadas no 8º Simpósio Nacional de Ciência, Tecnologia e Assistência Farmacêutica (SNCTAF), realizado em 10 e 11 de dezembro de 2018 na Fiocruz, após dez rodadas de discussão em diferentes estados (Conselho Nacional de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz e Escola de Farmacêuticos, 2019). Este processo foi conduzido numa parceria do Conselho Nacional de Saúde com a Fiocruz e a Escola de Farmacêuticos.

1. Revogar a Emenda Constitucional nº 95/2016 e apoiar o projeto de vinculação da aplicação mínima da União em ações e serviços públicos de saúde de percentual equivalente a 10% da receita corrente bruta.

2. Garantir assento do controle social de saúde em conselhos consultivos de órgãos como o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e demais atores do setor regulatório da produção de medicamentos.
3. Garantir o financiamento e a ampliação dos laboratórios oficiais e dos centros de pesquisa nacionais, destinando recursos federais para o desenvolvimento científico, tecnológico, inovações e produção pública de fármacos e medicamentos que sejam de interesse do SUS, propondo intervenções nos determinantes sociais e ambientais da saúde e priorizando doenças prevalentes e as deficiências.
4. Exigir que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) amplie a participação do controle social para que os usuários exerçam um papel ativo para o estabelecimento de prioridades na incorporação de novas tecnologias.
5. Ratificar o papel da assistência farmacêutica como política intersetorial integrante da Política Nacional de Saúde, com destaque para os seus princípios e eixos estratégicos, definidos pela Resolução nº 338/04 do Conselho Nacional de Saúde.
6. Investir na otimização e no aprimoramento dos sistemas de informação na Atenção Básica e na Gestão da Assistência Farmacêutica, para gerir o fluxo de acesso às informações e fortalecer os mecanismos de qualificação da gestão da informação nas três esferas do SUS.
7. Ampliar e fortalecer a participação do farmacêutico na rede de cuidados da atenção básica para prestar acompanhamento farmacoterapêutico, promovendo o uso racional de medicamentos e garantindo a informação para profissionais e usuários, por meio de ações individuais e coletivas, humanizando o atendimento.

8. Garantir investimentos em pesquisa, desenvolvimento de tecnologias, incorporação de tecnologias adequadas e assistência farmacêutica, assegurando recursos aos territórios de acordo com suas peculiaridades e perfil epidemiológico, como, por exemplo, o fator amazônico para transporte, acondicionamento e aquisição de medicamentos.
9. Promover ações na comunidade e nas escolas para discussão sobre o uso racional e o descarte correto de medicamentos, e o papel do farmacêutico na promoção do cuidado em saúde.
10. Ampliar os recursos financeiros para a estruturação, qualificação e gestão da assistência farmacêutica, considerando as necessidades apontadas pelo controle social.

Referências Bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017, 2018*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estad%C3%ADstico+do+Mercad+de+Medicamentos+2017/9f8fb420-e4b7-4a2e-8d76-6edf4b6cb856>>. Acesso em: 8 fev. 2019

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. ANVISA. *Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2015*. Brasília: Anvisa, 2017.

AKKARI, A. C. S. et al. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. *Gestão & Produção*, v. 23, n. 2, p. 365–380, 14 jun. 2016.

ANGELL, M.; BARCELLOS, W. *A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito*. Rio de Janeiro: Record, 2007.

ARAÚJO, P. S. et al. Atividades farmacêuticas de natureza clínica na atenção básica no Brasil. *Rev. Saúde Pública*, v. 51, n. suppl 2, 22 set. 2017a.

ARAÚJO, S. Q. et al. Organização dos serviços farmacêuticos no Sistema Único de Saúde em regiões de saúde *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 4, p. 1181–1191, abr. 2017b.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. *Guia Interfarma 2019, Interfarma*, 2019. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/interfarma-5C-s-2019-guide-interfarma1.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2019.

AUNGST, T. D. Medical applications for pharmacists using mobile devices. *The Annals of Pharmacotherapy*, v. 47, n. 7–8, p. 1088–1095, ago. 2013.

BARBOSA, F. I. C. *Aplicativos como Dispositivos Médicos: Há risco na ponta dos dedos?* 2019. 72 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Políticas Públicas e Desenvolvimento) - Fiocruz-Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca., 2019.

BARROS, R. D. DE et al. Acesso a medicamentos: relações com a institucionalização da assistência farmacêutica. *Rev. Saúde Pública*, v. 51, n. suppl 2, 22 set. 2017.

BERMUDEZ, J. *Indústria farmacêutica, estado e sociedade: crítica da política de medicamentos no Brasil*. São Paulo: Editora Hucitec : Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 1995.

BERMUDEZ, J. et al. (EDS.). *Acesso a medicamentos: derecho fundamental, papel del estado*. Rio de Janeiro: Fiocruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2004.

BERMUDEZ, J. *Acesso a medicamentos: direito ou utopia?* 1. ed. Rio de Janeiro: E-papers, 2014.

BERMUDEZ, J. Contemporary challenges on access to medicines: beyond the UNSG High-Level Panel. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 8, p. 2435–2439, ago. 2017a.

BERMUDEZ, J. A. Z. Acesso a medicamentos: impasse entre a saúde e o comércio! *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 9, 28 set. 2017b.

BERMUDEZ, J. A. Z. et al. *O acordo trips da OMC e a proteção patentária no Brasil: mudanças recentes e implicações para a produção local e o acesso da população aos medicamentos*. Rio de Janeiro: ENSP, 2000.

BERMUDEZ, J. A. Z.; POSSAS, C. DE A. Análisis crítico de la política de medicamentos en el Brasil. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v. 119, n. 3, p. 270–277, 1995.

BERMUDEZ, J.; 'T HOEN, E. The UNITAID Patent Pool Initiative: Bringing Patents Together for the Common Good. *The Open AIDS Journal*, v. 4, p. 37–40, 19 jan. 2010.

BERMUDEZ, Jorge Antonio Zepeda et al. Pharmaceutical Services and comprehensiveness 30 years after the advent of Brazil's Unified Health System. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p. 1937-1949, jun. 2018. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232018000601937&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 16 jan. 2020.

BERMUDEZ, J. A. Z. et al. Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 6, p. 1937–1949, jun. 2018b.

BERNER, E. S. et al. Improving ambulatory prescribing safety with a handheld decision support system: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*, v. 13, n. 2, p. 171–179, abr. 2006.

BIGDELI, M. et al. Access to medicines from a *health system perspective*. *Health Policy and Planning*, 22 nov. 2012.

BRASIL. Câmara dos Deputados. *Lei No 13021, de 8 de agosto de 2014*. Dispõe sobre o exercício e afiscalização das atividades farmacêuticas. 2014. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/2014/lei-13021-8-agosto-2014-779151-normaatualizada-pl.html> Acesso em: 22 set. 2019.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. *Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual*. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. *Resolução 338, de 6 de maio de 2004*. Aprova a Política nacional de Assistência Farmacêutica. 2004. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html. Acesso em: 22 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria MS/GM No 3916, de 30 de outubro de 1998*. Aprova a política nacional de medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde – SUS. 1998, Sec. 1, p. 18–22. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998.html. Acesso em: 22 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Políticas de Saúde: metodologia de formulação*. Brasília: Ministério da Saúde, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde*. Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_integral_pessoa_doencas_raras_SUS.pdf>. Acesso em: 22 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Base Nacional de Dados*. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/base-nacional-de-dados>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Componente populacional: resultados*. [s.l.] Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica*, Cadernos 1, 2, 3 e 4. Brasília DF: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Relatório de Gestão: Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica Básica 2009-2015*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Assistência Farmacêutica no SUS: 20 anos de políticas e propostas para desenvolvimento e qualificação: relatório com análise e recomendações de gestores, especialistas e representantes da sociedade civil organizada [recurso eletrônico]*. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Presidência da República. *Lei n. 12401*. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. . de abril de 2011.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. *Decreto no 7.508, de 28 de junho de 2011*. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências, 2011. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm> Acesso em: 22 set. 2019.

CASTRO, M. C. et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *The Lancet*, v. 394, n. 10195, p. 345–356, jul. 2019.

CATTELL, J.; CHILUKURI, S.; LEVY, M. *How big data can revolutionize pharmaceutical R&D* | McKinsey. Disponível em: <<https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/how-big-data-can-revolutionize-pharmaceutical-r-and-d>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

COLLUCCI, C. Brazil's child and maternal mortality have increased against background of public spending cuts. *BMJ*, p. k3583, 17 ago. 2018.

COLLUCCI, C. Subfinanciamento limita expansão do SUS, maior sistema público de saúde do mundo. *Folha de São Paulo*. São Paulo, 26 abr. 2018.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; ESCOLA DE FARMACÊUTICOS. *8º Simpósio Nacional de Ciência, Tecnologia e Assistência Farmacêutica (8º SNCTAF) - Carta do Rio de Janeiro*. CNS, 2019. Disponível em: <<http://www.susconecta.org.br/wp-content/uploads/2018/12/CARTA-VERS%C3%83O-FINAL-revCNS.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

COSTA, K. S. et al. Avanços e desafios da assistência farmacêutica na atenção primária no Sistema Único de Saúde. *Rev Saude Publica*, v. 51, n. Supl 2, p. 3s, 2017.

ELMHIRST, E. *Datapoint: Cell and gene therapy trials*. Disponível em: <<https://www.evaluate.com/vantage/articles/data-insights/vantage-data-points/datapoint-cell-and-gene-therapy-trials>>. Acesso em: 22 set. 2019.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Cidacs | Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde*. Disponível em: <<http://cidacs.bahia.fiocruz.br/>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

GADELHA, C. A. G. et al. Transformações e assimetrias tecnológicas globais: estratégia de desenvolvimento e desafios estruturais para o Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 7, p. 2119–2132, jul. 2018.

HILL, A. M.; BARBER, M. J.; GOTHAM, D. Estimated costs of production and potential prices for the WHO Essential Medicines List. *BMJ Global Health*, v. 3, n. 1, p. e000571, jan. 2018.

HOLSTIEGE, J.; MATHES, T.; PIEPER, D. Effects of computer-aided clinical decision support systems in improving antibiotic prescribing by primary care providers: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*, v. 22, n. 1, p. 236–242, jan. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE); Coordenação de Contas Nacionais. *Conta-satélite de saúde: Brasil, 2010-2015*. [s.l.: s.n.]. 2017.

IQVIA INSTITUTE FOR HUMAN DATA SCIENCE. *The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023: Forecasts and Areas to Watch*. New Jersey, Estados Unidos: [s.n.]. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>>. Acesso em: 22 set. 2019.

KELION, L. AI system 'should be recognised as inventor. *BBC News*, 1 ago. 2019.

LUIZA, V. L. et al. Applying a health system perspective to the evolving Farmácia Popular medicines access programme in Brazil. *BMJ Global Health*, v. 2, n. Suppl 3, p. e000547, fev. 2018.

MARIN-JARAMILLO, N.; CORDEIRO, B. C. Assistência Farmacêutica. In: CLAUDIA GARCIA SERPA OSORIO-DE-CASTRO et al. (Eds.). *Assistência farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014. p. 27–38.

MOULLIN, J. C. et al. Defining professional pharmacy services in community pharmacy. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, v. 9, n. 6, p. 989–995, nov. 2013.

MSH. MANAGEMENT SCIENCES FOR HEALTH. *MDS-3: Managing Access to Medicines and Health Technologies*. 3. ed. Arlington, VA: MSH, 2012.

O ESTADÃO. *Brasil tem 230 milhões de smartphones em uso*. Disponível em: <<https://epocanegocios.globo.com/Tecnologia/noticia/2019/04/brasil-tem-230-milhoes-de-smartphones-em-uso.html>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

OECD. *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*. [s.l.] OECD, 2018.

OECD. *Health at a Glance: Europe 2018*. 2019.

OLIVEIRA, M. A. et al. Access to medicines for chronic diseases in Brazil: a multidimensional approach. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, 2016.

OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. DE. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cadernos de Saúde Pública*, v. 15, n. 1, p. 99–112, jan. 1999.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (ED.). *Relatório 30 anos de SUS, que SUS para 2030?* OPAS, 2018. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49663>>. Acesso em: 15 jan. 2019.

PARSONS, D. W. *Public policy: an introduction to the theory and practice of policy analysis*. Aldershot, UK ; Brookfield, Vt., US: Edward Elgar, 1995.

PERC, M.; OZER, M.; HOJNIK, J. Social and juristic challenges of artificial intelligence. *Palgrave Communications*, v. 5, n. 1, dez. 2019.

ROCHA, T. A. H. et al. Saúde Móvel: novas perspectivas para a oferta de serviços em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 1, p. 1–10, jan. 2016.

RODE, J. *Rare Diseases: Understanding this Public Health Priority*. Eurodis, 2005. Disponível em: <https://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf>. Acesso em: 22 set. 2019.

SANFILIPPO, A.; LIN, J. *Rare Diseases: Diagnosis, Therapies and Hope*. Estados Unidos: Rare genomics Institute, 2014.

SELAN, B.; KANNEBLEY JR., S.; PORTO, G. S. *Relatório setorial sobre inovação tecnológica na indústria farmacêutica brasileira: uma análise a partir dos indicadores de inovação*, 2007. Disponível em: <<http://bibliofarma.com/relatorio-setorial-sobre-inovacao-tecnologica-na-industria-farmacautica-brasileira-uma-analise-a-partir-dos-indicadores-de-inovacao/>>. Acesso em: 7 set. 2019

SILVA, R. M. DA et al. “Farmácia Popular do Brasil” Program: characterization and evolution between 2004 and 2012. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 20, n. 10, p. 2943–2956, out. 2015.

SOUZA, C. Estado da arte da pesquisa em políticas públicas. In: GILBERTO HOCHMAN; MARTA ARRETCHE; EDUARDO MARQUES (Eds.). *Políticas públicas no Brasil*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2007. p. 65–86.

THOEN, E. F. et al. Medicine procurement and the use of flexibilities in the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, 2001–2016. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 96, n. 3, p. 185–193, 1 mar. 2018.

TAVARES, N. U. L. et al. Free access to medicines for the treatment of chronic diseases in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, 2016.

THE TIMES. *First patents filed for inventions created by artificial intelligence*, 8 fev. 2019.

UNDP. *HIV and the Law: Risks, Rights & Health*. 2012. Disponível em: <<https://hivlawcommission.org/wp-content/uploads/2017/06/FinalReport-RisksRightsHealth-PT.pdf>>

UNITED NATIONS. *Sustainable Development Goals 2030* - Resolution adopted by the General Assembly on 25 September 2015 - A/RES/70/1. 25 set. 2015.

UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME. *Report of the United Nations Secretary-General High-Level Panel on Access to Medicines. Promoting innovation and access to health technologies*. New York: UN, 2016. Disponível em: <<https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/57d9c6ebf5e231b2f02cd3d4/1473890031320/UNSG+HLP+Report+FINAL+12+Sept+2016.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2017.

VARGAS, M. A. *Projeto Perspectiva do Investimento no Brasil (PIB)*. Documento Setorial: Farmacêutica, 2009. Disponível em: <https://www3.eco.unicamp.br/neit/images/stories/arquivos/PerspectivasdoInvestimento/ds_saude_farmaceutica.pdf>. Acesso em: 7 jul. 2019.

VASCONCELOS, D. M. M. DE et al. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 8, p. 2609–2614, ago. 2017.

VELASQUEZ, G.; BOULET, P. *Globalization and Access to Drugs - perspectives on the WTO/ Trips Agreement*. Geneva: WHO, 1999.

VIANNA, C. M. DE M. Estruturas do sistema de saúde: do complexo médico-industrial ao médico-financeiro. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 12, n. 2, p. 375–390, dez. 2002.

VIEIRA, F. S. Qualificação dos serviços farmacêuticos no Brasil: aspectos inconclusos da agenda do Sistema Único de Saúde. *Rev Panam Salud Publica*, v. 24, n. 2, p. 91–100, 2008.

VIEIRA, F. S. Evolução do gasto com medicamentos do Sistema único de Saúde no período 2010 a 2016. *Texto para Discussão*, / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.- Brasília: Rio de Janeiro: Ipea, p. 46, jan. 2018.

VIEIRA, F. S. Desafios do Estado quanto à incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde. *Texto para discussão* / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada.- Brasília: Rio de Janeiro: Ipea, p. 44, , 2019.

WIRTZ, V. J. et al. *Essential medicines for universal health coverage*. The Lancet, nov. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *How to develop and implement a national drug policy*. Geneva: WHO, 2003. v. 6.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO ACTION PROGRAMME ON ESSENTIAL DRUGS. *Neglected tropical diseases (NTDs)*. Disponível em: <https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/>. Acesso em: 22 set. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHA59.24 *Public health, innovation, essential health research and intellectual property rights: towards a global strategy and plan of action*. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies*. [s.l.] World Health Organization, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global strategy and plan of action: on public health, innovation and intellectual property*. Who, 2011. Disponível em: <https://www.who.int/phi/publications/Global_Strategy_Plan_Action.pdf>. Acesso em: 22 set. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Towards Access 2030: WHO Essential Medicines and Health Products Strategic Framework 2016-2030 - WHO/EMP/2017.01*. WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/publications/Towards_Access_2030_Final.pdf>. Acesso em: 14 jan. 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Health Assembly. *WHA A71/4 Draft thirteenth general programme of work 2019–2023*. 2018, p. 46. 2018a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO/EMP/2018.01 Anual Report 2017: toward access 2030*. 2018. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23426en/s23426en.pdf>>. Acesso em: 4 mar. 2019. 2018b

WU, R. et al. An evaluation of the use of smartphones to communicate between clinicians: a mixed-methods study. *Journal of Medical Internet Research*, v. 13, n. 3, p. e59, 29 ago. 2011.

Medicamentos essenciais e medicamentos estratégicos: passado, presente e futuro

Jorge Antonio Zepeda Bermudez

Vera Lucia Luiza

Rondineli Mendes da Silva

Medicamentos essenciais: polêmicas e convergências

O acesso em saúde é um dos pilares do desempenho de qualquer sistema de saúde (Viacava et al., 2012) e os medicamentos essenciais são fundamentais para a resolubilidade das ações em saúde, compondo tanto um dos blocos constitutivos dos sistemas de saúde (Adam et al., 2012) como os objetivos de desenvolvimento sustentável, mais especificamente o 3.8, que menciona a importância do “acesso a medicamentos e vacinas essenciais seguros, eficazes, de qualidade e acessíveis para todos”. São assim, fundamentais para o alcance do acesso e cobertura universal de saúde (WIRTZ et al., 2016).

Em 1964, antes da primeira lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil lançou a Relação Nacional de Medicamentos Básicos (RMB) (Bermudez et al., 2018), posteriormente relançada

em 1977 ganhando a denominação até hoje utilizada – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (Oliveira; Labra; Bermudez, 2006).

O conceito de medicamentos essenciais é defendido pela OMS como um pilar importante tanto para a promoção do acesso quanto do uso racional de medicamentos, aplicável a países de qualquer nível de renda, seja de baixa, média ou de alta renda (EOM; Grootendorst; Duffin, 2016; Hogerzeil, 2004).

Na OMS, uma inflexão importante se deu em 2001, quando, ademais do fortalecimento do uso do conceito de medicina baseada em evidências, outros também o foram, como o do uso de dados de carga de doenças e também, da necessidade e relevância em Saúde Pública. Outra questão bastante importante foi sobre como o custo de tratamento passou a ser considerado. Estabeleceu-se que o custo absoluto do tratamento não constituiria um motivo para excluir um medicamento da lista de modelos que, de outra forma, atenda aos critérios selecionados declarados. A capacidade de pagar (*affordability*) mudou de precondição para uma consequência da seleção (Hogerzeil, 2004). (Desde então a lista tem incluído medicamentos de alto preço, como aqueles para tuberculose resistente (bedaquilina e delamanida), novos tratamentos para câncer (imatinibe, rituximabe, e trastuzumabe), além dos agentes antivirais de ação direta (*direct-acting* antiviral - DAA) para o tratamento da hepatite C (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir e ombitasvir) (Gray et al., 2015).

No Brasil algumas inflexões podem ser identificadas. A versão de 1998 da RENAME, lançada após 13 anos sem atualizações, adotou o paradigma de evidências no processo de seleção. Em 2011, a responsabilidade de atualização foi transferida da Comissão Técnica e Multidisciplinar de Atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (COMARE) para a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), implicando em alterações na lógica e no processo de composição da lista (Bermudez et al., 2018). A CONITEC é um órgão assessor do Ministério da Saúde na incorporação, alteração ou exclusão de

novas tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

O processo segue atualmente uma dinâmica bastante sistematizada. Os membros da CONITEC são treinados na apreciação da qualidade e do uso das evidências. As aplicações de alteração são apresentadas e, após apreciação da CONITEC, o parecer prévio é colocado em consulta pública.

Não obstante, são muitas as críticas ao resultado final. Um estudo comparou a RENAME 2013 com a 18a Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS e analisou a racionalidade dos que constavam na primeira, mas não na segunda. Os pesquisadores concluíram que dos 190 fármacos discordantes, 63 não apresentariam valor terapêutico agregado (YAMAUTI et al., 2017). Figueiredo et al. (2014) também criticam a composição da RENAME, argumentando que o aumento de itens incorporados não corresponde em proporção às doenças cobertas, principalmente as de maior carga.

Outros trabalhos também levantaram críticas, como o distanciamento da lista modelo da OMS, o privilegiamento de membros com representatividade política e administrativa em detrimento da representatividade científica e técnica resultando em um aumento do número de itens em magnitude com potencial de prejudicar sua sustentabilidade (Osorio-de-Castro et al., 2018). Em consonância com isso, Persaud et al. (2019), analisando comparativamente as listas de medicamentos essenciais de diferentes países e usando a versão brasileira de 2014 contra a de 2017 da OMS, encontraram score de similaridade de -49. A análise dos processos de constituição das listas de medicamentos essenciais nos níveis estadual e municipal encontrou fragilidades importantes (Magarinos-Torres et al., 2014). Outros autores (Caetano et al., 2017), ainda que sinalizando problemas, concluem pelo avanço representado pelo atual processo de incorporação de tecnologias na RENAME.

Apesar do deslocamento na essencialidade como critério organizador da Assistência Farmacêutica (AF), que favoreceria a universalização dos cuidados,

para a incorporação de tecnologias (Vasconcelos et al., 2017), não se questiona a importância da existência de uma lista de medicamentos essenciais. Mas cabe aprofundar a análise de como um processo que toma tantos cuidados resulta numa lista ainda com os problemas sinalizados.

Sob o aspecto da gestão, a organização atual da RENAME, na qual os medicamentos disponibilizados pelo SUS estão organizados segundo os três componentes de financiamento – Básico, Estratégico e Especializado – tem sido destacada como importante, por trazer clareza e transparência, tanto para usuários e para outros órgãos, como às instâncias do Judiciário, Ministério Público, por exemplo.

Além dessa parte inicial, em que se abordou alguns elementos sobre os medicamentos essenciais, o presente trabalho, com enfoque no âmbito público, está organizado em mais cinco sessões. A seguinte busca abordar brevemente as aplicações do conceito de medicamento estratégico no contexto brasileiro cotejando com especificidades internacionais. Posteriormente, apresenta-se alguns pontos a respeito dos monopólios, de exclusividade e proteção patentária, tema emblemático e desafiador para o acesso a medicamentos, no Brasil e no mundo. Na sequência, procura-se, ainda que exploratoriamente, discutir sobre perspectivas e possíveis estratégias para o cenário futuro, que envolvem a utilização de novos processos inovativos, novos medicamentos e que podem impactar o acesso a medicamentos.

Medicamentos estratégicos - diferentes perspectivas

É inegável o caráter estratégico que os medicamentos possuem para viabilizar o acesso oportuno à saúde. Ele faz parte dos componentes das políticas públicas de saúde e é um elemento fundamental, principalmente nos países em que o acesso da população a esses produtos seja um direito de cidadania garantido pelo Estado. Isto leva à certeza de que desenvolver uma Política de Medicamentos e de Assistência Farmacêutica é questão central para a sustentação de sistemas de saúde universais, como o SUS.

Os gastos com medicamentos representam uma boa relação custo-benefício nos sistemas de saúde. Além do valor terapêutico de novos produtos, muitos medicamentos relativamente baratos retardam ou previnem complicações de diversas doenças e reduzem o uso de serviços de saúde mais caros. Estima-se que a não adesão ao tratamento custe 125 bilhões de euros nos países europeus e 105 bilhões de dólares nos Estados Unidos (OECD, 2018).

Alguns exemplos aplicados a doenças transmissíveis demonstram o relevante papel que os medicamentos desempenham para o restabelecimento da saúde e da qualidade de vida das pessoas. Exemplos podem ser dados em relação à hepatite C, que recentemente dispunha de tratamento associado a muitos efeitos colaterais e, atualmente, conta com tecnologias capazes de oferecer taxas de cura superiores a 90%, com efeitos colaterais reduzidos, em menos de oito semanas (Asselah, Marcellin e Schinazi, 2018).

Os medicamentos também possuem resultados marcantes nas diretrizes de tratamento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) para reduzir a carga de mortalidade e morbidade de muitas enfermidades, que envolvem principalmente o diabetes e as doenças cardiovasculares. Além de mudanças de estilo de vida, o uso de estatinas para reduzir os níveis de colesterol e de anti-hipertensivos e trombolíticos tem contribuído para a redução de doença isquêmica do coração e derrame, que caíram cerca de 30%, comparando-se 1960 com o ano 2000, assim como o controle do diabetes, que por intermédio do uso de hipoglicemiantes, pode reduzir as diversas complicações (por exemplo: retinopatia, nefropatia e neuropatia), além de melhorar a expectativa de vida desses pacientes (Mensah et al., 2017; Miller et al., 2012).

Esses pontos supra ressaltados que exemplificam a significância estratégica dos medicamentos na atenção à saúde são oportunos, ainda mais pela questão do Brasil apresentar uma peculiar transição epidemiológica, com características relacionadas à tripla carga de doenças, pois circundam concomitantemente fatores

à agenda inconclusa de infecções, desnutrição e problemas de saúde reprodutiva; prevalência de doenças crônicas e de seus fatores de riscos associados (tabagismo, sobrepeso, obesidade, inatividade física, estresse, alimentação inadequada) e o forte crescimento das causas externas (Mendes, 2010; Schramm et al., 2004).

Ademais, não há como deixar de lado a questão do câncer, que no Brasil figura entre as principais cargas de doenças no grupo das DCNT. Estudo com dados dos Estados Unidos mostrou avanços nos indicadores de mortalidade e sobrevida para a maioria dos cânceres (Sun et al., 2010). Tais resultados retratam melhorias na prevenção e na detecção precoce, em especial, nos medicamentos oncológicos, que mostraram importante impacto. Trabalho com abrangência de 11 países identificou que os novos antineoplásicos estavam associados a um declínio na mortalidade por câncer de 8% para homens e 9% para mulheres. Além disso, muitas opções terapêuticas envolviam a via oral de tratamento oncológico, o que pode ajudar a reduzir o tempo de permanência dos pacientes em clínicas ou hospitais (Dubois & Kyle, 2016).

No entanto, o acesso sustentável a medicamentos inovadores é uma fonte de crescente preocupação. Os altos preços de muitos novos medicamentos estão atingindo as manchetes da mídia, como aconteceu há 30 anos, quando novos tratamentos para o HIV foram introduzidos, e há uma década com o câncer de mama. Hoje, as preocupações com os preços e a acessibilidade financeira foram motivadas por uma série de eventos que abalaram a confiança de pagadores e pacientes e impuseram tensões adicionais aos formuladores de políticas, que tentavam estabelecer um difícil equilíbrio entre promover e recompensar a inovação, garantir o acesso a medicamentos e a sustentabilidade dos sistemas de saúde (OECD, 2018).

Na literatura internacional, não há uma definição precisa sobre o significado de medicamento estratégico. Há um termo usado nos Estados Unidos compreendido como “medicamento especializado”, que pode de alguma forma trazer subsídios para essa discussão, isto é, daquilo que possa ser estratégico. Os “medicamentos especializados” são estabelecidos como aqueles que são de particular interesse

nas discussões atuais sobre gastos, porque pacientes e pagadores frequentemente enfrentam altos preços para esses produtos, que devem ser constantemente monitorados (ASPE, 2016).

O Secretário Adjunto de Planejamento e Avaliação (*Assistant Secretary for Planning and Evaluation* - ASPE), pertencente ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, com o objetivo de formular e coordenar políticas, além de atuar no desenvolvimento de leis, em planejamento estratégico, pesquisa de políticas, avaliação e análise econômica destaca em seu documento a inexistência de uma definição precisa e universal sobre “medicamentos especializados” (ASPE, 2016). Ressalta que muitos atores podem empregar esse termo de forma livre, mas que, geralmente, provedores, financiadores, além de diversas outras partes interessadas assim denominam os medicamentos especiais.

Além da ASPE, o Instituto IQVIA também distingue esses produtos como aqueles que possuem algumas ou todas as características relacionadas com: alto preço (nos EUA superior a US\$ 6.000/ano), produtos biológicos, dificuldade de administração, prescritos por médicos especialistas, usados para tratar condições graves com pouca ou nenhuma alternativa terapêutica, administrados por meio de farmácias especializadas, que necessitam de controle de temperatura ou outro manuseio especial (risco biológico). Em contexto mais amplo, podem ser aqueles que contribuem significativamente para o crescimento dos gastos com medicamentos prescritos (IQVIA, 2019a; OECD, 2018).

Dito de outra forma, estes medicamentos podem ser produtos injetáveis ou não, normalmente usados para tratar condições crônicas, complexas e raras, que por vezes necessitam de ajustes frequentes da dose ou monitoramento clínico intensivo, treinamento de pacientes e assistência para adesão, restrições na distribuição, existência de efeitos adversos e manuseio ou administração especializada. Esses estão relacionados principalmente ao tratamento de câncer, artrite reumatoide, hemofilia, HIV/AIDS, psoríase, doença inflamatória intestinal e esclerose múltipla

(OECD, 2018). Dados do mercado americano indicam que eles estão rapidamente se aproximando da metade dos gastos totais com medicamentos, impulsionados pela inovação, pela redução da participação dos medicamentos tradicionais (resultado do crescimento de produtos com patentes expiradas) (IQVIA, 2019a).

Não obstante, o preço é outro elemento-chave relacionado aos medicamentos especializados. A maior proporção de novos medicamentos lançados nos últimos cinco anos nos EUA tem sido de medicamentos especiais. Em 2018, novos medicamentos lançados envolveram 59 novas substâncias ativas, dentre as quais 66% se relacionavam com os medicamentos especiais. Nos últimos cinco anos foram lançados no mercado mundial um total de 219 novas substâncias, sendo pouco mais de 60% ligadas aos medicamentos especializados e 57 à oncologia (IQVIA, 2019a).

O governo americano também utiliza a terminologia “alto custo” para designar medicamentos especiais, com limite estabelecido pelos Centros de Serviços *Medicare e Medicaid* em US\$ 600/mês para a inclusão na cobertura no nível “especial”. Dados do antigo IMS Health, agora Instituto IQVIA, mostraram que os medicamentos de alto custo representaram em média 22% nas vendas de varejo entre outubro de 2009 a setembro de 2015. Os dados indicaram que “o peso” dos medicamentos de alto custo variou muito ao longo do tempo e que tem contribuído com e tensionado crescentemente os custos totais nos gastos com saúde (ASPE, 2016).

Em todas as configurações, os medicamentos especializados tratam relativamente menos pacientes, com custos muito mais altos por paciente do que os medicamentos tradicionais. No financiamento público da assistência farmacêutica brasileira, esses medicamentos possuem grau de semelhança com o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Logo, é desafiador tentar estabelecer um equilíbrio futuro, que vise a sustentabilidade do acesso público a medicamentos nas situações que envolvem o desenvolvimento científico e tecnológico com as diretrizes de incorporação e financiamento, tanto pelos governos como para as pessoas.

No Brasil, elementos marcantes advindos da crise econômica, da austeridade, somados a questões atreladas ao congelamento de gastos no setor público por 20 anos impõem uma pesada responsabilidade para todos os setores, no sentido de se avaliar elementos de sustentabilidade do sistema de saúde, que historicamente já tem sido subfinanciado.

A estratégia de incorporação de tecnologias em saúde brasileira tem ganhado diferentes contornos desde os anos 80, sendo hoje atribuição da CONITEC. Esta Comissão, dentro do fluxo de incorporação de tecnologias em saúde no SUS, trouxe relevantes mudanças, dentre as quais se destaca a necessidade de apresentação de estudos de evidências (eficácia e segurança) e de avaliação econômica (Brasil. Presidência da República, 2011; Caetano et al., 2017).

Mesmo assim, há sinais que impõem inúmeros desafios ao Estado brasileiro sobre os elementos relativos à incorporação de medicamentos no SUS, tanto que o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) lançou recentemente um texto discutindo essa mesma questão (Vieira, 2019).

Os inúmeros reptos devem, inclusive, estar contextualizados vis-à-vis aos dispostos doutrinários do SUS, que miram na universalidade, integralidade e equidade, pontos centrais na concretização de direitos dos cidadãos brasileiros. Apesar dos avanços no campo da AF, dificuldades quanto à compreensão dos limites daquilo interpretado como universal e integral têm efeitos adversos marcantes no Brasil, como o fenômeno da judicialização da saúde. Nesse sentido, as decisões judiciais, nas quais os medicamentos são insumos centrais na garantia de efetivação do direito à saúde, podem ser compreendidas como uma via alternativa ao acesso a medicamentos no SUS, com reflexo nos processos de incorporação de medicamentos no sistema (Pepe et al., 2010; Vieira, 2019).

Alguns debates ocorridos no contexto da incorporação de tecnologias no SUS envolvem a introdução de um limiar de custo-efetividade explícito, como referência, adotado para as análises avaliativas da CONITEC, já presente em outros países e que

poderia reduzir a subjetividade, promover apoio e transparência ao processo de tomada de decisão.

No entanto, há controvérsias sobre sua aplicação, ainda mais em cenários com constrangimento de recursos, como no Brasil, seja pelas crises de financiamento ou pelo contingenciamento de gastos. Autores mais críticos fundamentam suas posições relacionadas às dificuldades em se obter a diversidade de importantes valores para a sociedade, em meio às suas questões éticas, de equidade e preferências sociais, destacando que sua adoção, mesmo em países de alta, média e baixa renda ainda precisa de mais estudos. Também não há simples “transferibilidade” de outros contextos sociais e econômicos capazes de apoiar de forma crédula um processo tão complexo de análise, como a incorporação de tecnologias (Soarez & Novaes, 2017; Vieira, 2019).

Outra questão central está relacionada às diretrizes do processo avaliativo e decisório da CONITEC, que sinteticamente envolve a apresentação e a avaliação de estudos de evidências de segurança, efetividade e de custo-efetividade. Somado a isso, outro pré-requisito implica na apresentação/realização de Estudos de Impacto Orçamentário (EIO) na perspectiva do SUS, que *per si*, traz importantes contribuições, mas ainda precisa atingir um melhor nível de qualidade (Vieira, 2019) para evitar um impacto orçamentário potencialmente explosivo, com efeitos negativos no acesso a medicamentos.

Estudo que analisou as recomendações da Comissão entre janeiro/2012 a junho/2016 identificou que questões ligadas aos benefícios clínicos adicionais e ao baixo impacto financeiro-orçamentário foram justificativas muito prevalentes para a incorporação de medicamentos no SUS. No entanto, o trabalho ressaltou que muitos dos relatórios de recomendação verificados possuíam limitações, com estimativas dos impactos orçamentários muito simplificados, o que levou os autores a recomendar estratégias de aprimoramento nos critérios e na transparência dos processos utilizados pela CONITEC (Caetano et al., 2017).

Além disso, os EIOs dizem respeito às mudanças financeiras ocasionadas em distintos cenários, que envolvem além da definição da perspectiva de estudo (normalmente do pagador): modelo analítico, cenário de referência, cenário alternativo, horizonte temporal, população-alvo, custos diretos, comportamento de mercado, análise de sensibilidade, dados de entrada e dados de saída (Silva et al., 2017).

O trabalho do IPEA (Vieira, 2019) abordou significativas recomendações relacionadas aos diversos desafios em relação à incorporação de medicamentos no SUS, pela CONITEC. Destacaremos algumas delas:

- **Incorporação de medicamentos frente à disponibilidade de recursos no SUS:** É primordial considerar os potenciais efeitos indesejados em um cenário restritivo, dado pelo congelamento de gastos, que pode afetar a oferta e a cobertura das ações e dos serviços de saúde e a qualidade assistencial no SUS. Além disso, os gastos com medicamentos no mundo têm crescido, principalmente em algumas áreas terapêuticas, como oncologia e de certas doenças raras, e muitas vezes esses novos medicamentos atendem a pequenos grupos populacionais e exigem preços altos. Embora possam atender bem às necessidades reprimidas, geralmente têm preços que podem não ser justificados pelos benefícios que conferem à saúde. Isso traz a discussão sobre a necessidade de fortalecimento da avaliação tecnológica em saúde, além do compromisso em estudos sobre o acesso a medicamentos no SUS. Ressaltamos as palavras de Vieira que diz que “não se pode garantir produtos de última geração para poucos cidadãos e deixar muitos deles sem acesso a medicamentos essenciais”, o que claramente impele a sociedade a ponderar sobre tais fatos (Vieira, 2019, p. 27). Isso traz importantes desafios éticos para lidar com esse debate.
- **Integralidade e universalidade da Assistência Farmacêutica no SUS:** Apesar da publicação desde 2011 de marcos normativos que afetam a Lei 8.080 de 1990, que trazem pressupostos a respeito do acesso universal e

igualitário à Assistência Farmacêutica no SUS, ainda persistem diversos problemas, dentre eles a judicialização e também a fragmentação do cuidado. É irrepreensível respeitar esses dois princípios éticos do SUS, a despeito dos problemas de compreensão de que pode ser tudo para todos, em cenário onde o “céu é o limite”. Deve ser debatida e refletida a importância do direito à saúde, fato indelével e fruto de muitas lutas na arena social brasileira. No entanto, a discussão que envolve sua dimensão coletiva e que impõe o estabelecimento de prioridades e escolhas pautadas em evidências e na transparência precisa chegar de forma sincera e equilibrada à sociedade. O equilíbrio entre a garantia de novos medicamentos direcionados a grupos populacionais, também segundo Vieira, às custas da universalidade pode trazer consequências negativas importantes (Vieira, 2019). Isso requer um debate franco e ético, que envolva toda a sociedade e que traduza para a mesma o que implica o cumprimento de seus direitos, como também, as responsabilidades do Estado. Velásquez; Madrid e Quick (1998) salientam que o Estado não necessariamente deve arcar com e fornecer todos os medicamentos, porém os governos precisam garantir que os mecanismos de financiamento, públicos, privados ou ambos, sejam conduzidos de modo a garantir o acesso universal aos medicamentos essenciais.

- **Integração das decisões de incorporação de medicamentos aos demais elementos da política de medicamentos e de saúde:** Os debates e decisões sobre políticas precisam ser pautados por informações oficiais sobre atividades da indústria, dos “reais custos” de P&D, dos preços dos medicamentos e de produtos futuros. Dada a complexidade do sistema farmacêutico e do processo de incorporação de tecnologias é preciso promover compatibilidade entre a incorporação e a política de saúde. A Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) e, em especial, a Política Nacional Medicamentos (PNM) apontam em seus eixos e suas diretrizes a importância da RENAME

como instrumento racionalizador das ações no âmbito da AF e da adoção do conceito dos medicamentos essenciais como balizadores da provisão de medicamentos. Assim, revisitar os fundamentos da essencialidade é estratégico para o SUS (Bermudez et al., 2018) no momento presente. Além da associação de estratégias ligadas a critérios transparentes sobre P&D, patentes e tantos outros fundamentos que estruturam a AF, o acesso qualificado e o uso apropriado de medicamentos, estão fora da governabilidade dos entes públicos, mas precisam ser retomados constantemente.

- **Participação social no processo decisório:** é preciso fundamentar as complexas discussões ligadas aos processos de incorporação tecnológica de medicamentos com a sociedade e que envolva os atributos e nexos da integralidade, bem como a perspectiva da realidade e a escassez de recursos financeiros. Essa mobilização fortalece o controle social, que vai além da já notável e fundamental participação via conselhos e conferências de saúde. O público em geral, desde pacientes, gestores, Judiciário, dentre outros, precisa de uma melhor compreensão dos custos envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos, como são expressos, a magnitude dos retornos aos investidores e às empresas que ganham com essas atividades, além da formação de preços desses produtos que incidirá nos gastos. E mais: conhecer de forma simplificada os critérios que pavimentam a Avaliação Tecnológica em Saúde (ATS).

Não obstante, no processo da tomada de decisão de incorporação tecnológica no SUS foi estabelecida a possibilidade de realização de consultas e audiências públicas como estratégia de participação de segmentos sociais, numa perspectiva de ampliação da participação da sociedade. Sobre isso, um estudo (Lopes, 2019), que analisou o perfil e as características das Consultas Públicas (CP) sobre demandas de medicamentos à CONITEC, entre 2012-2017, verificou que quase 70% dos medicamentos passaram por CP e que, entre 2015-2017,

prevaleram contribuições com características individuais (profissionais de saúde, pacientes ou familiares). Os agentes públicos precisam aprimorar os espaços institucionais para que a ATS e o processo de incorporação sejam mais bem compreendidos. Assim, carece o empreendimento de ações para melhorar a comunicação (linguagem, conteúdos) e qualificação da informação, não somente da tecnologia em si, mas das inúmeras questões éticas, sociais e econômicas (Lopes, 2019).

O caráter estratégico dos preços dos medicamentos

Outro ponto que carece ser levantado dentro da estratégia de discussão relativa aos medicamentos se refere aos preços, elemento crucial para o desenvolvimento equilibrado e sustentável dos sistemas de saúde, ainda mais em países que tratam da saúde como um direito de cidadania garantido pelo Estado.

Esse tema tem levado os governos a efetivarem mecanismos de controle de preços, que também funcionam como estratégia utilizada para preservar a capacidade de pagamento de governos e famílias, na perspectiva de garantia de acesso aos medicamentos.

Ademais, diversos países promovem regulação de preços de medicamentos justificados pela necessidade de controle dos gastos públicos e equilíbrio fiscal. Recentemente, o controle de preços de medicamentos e lucros da indústria farmacêutica foi considerado uma das dimensões-chave para a sustentabilidade dos sistemas de saúde, tanto que diversos países europeus (Alemanha, Inglaterra, Portugal etc.), da América Latina (Brasil, Equador, por exemplo), utilizam distintos mecanismos no sentido de regular os preços dos insumos (OECD, 2016, 2018; Tobar, 2011).

Independentemente da via de acesso a medicamentos, o seu preço é o elemento que leva a refletir sobre o impacto destes nas despesas, tanto públicas

quanto privadas. Comparações internacionais sobre a regulação de preços de medicamentos podem ajudar na compreensão, no estabelecimento e na adequação de sistemas de preços apropriados às características socioeconômicas de cada país.

Alguns países têm discutido elementos de cobertura e preço apoiados nos subsídios teóricos do valor terapêutico dos medicamentos e da disposição de pagar (*willingness-to-pay*). Países-membros da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) têm sido orientados a considerar como os benefícios de um novo medicamento se comparam aos benefícios obtidos com a mesma quantidade de gastos adicionais segundo outras intervenções existentes. Assim, segundo a OCDE, a precificação baseada em valor é atraente, pois permite que a indústria seja recompensada pelos medicamentos mais eficazes e garante que o desenvolvimento de medicamentos com baixo valor não seja recompensado em excesso. Um processo baseado em regras para tomar decisões de cobertura e preço também pode fornecer mecanismos de resolução quando as negociações não chegarem a um acordo, como tem ocorrido na Alemanha (OECD, 2018).

É possível demarcar alguns modelos gerais no tocante ao financiamento de medicamentos que são, principalmente, o financiamento público, o desembolso direto pelas famílias, o sistema de seguro saúde, o financiamento por doadores e com fundos locais e empréstimos de desenvolvimento, que podem ser dirigidos a governos ou aos indivíduos. Cada um desses modelos apresenta características muito diferenciadas. Partilhando dessas várias opções de financiamento de produtos farmacêuticos, é relevante a existência de critérios a serem utilizados para avaliar tais alternativas (Velásquez, 2004).

As principais estratégias de controle de custos com medicamentos implementadas na Europa envolvem três grupos, de acordo com seu alvo: direcionadas (a) à oferta, (b) aos profissionais de saúde e (c) à demanda (Kanavos, 1999). Em específico, a regulação de preços se ancora como uma das estratégias gerais de controle de

gastos com medicamentos nos sistemas de saúde e que estão subdivididos em: controle de preços direto, preço médio ou comparação de preços internacionais, custo do produto e preço de referência. Além do mais, existem arranjos muito peculiares de compartilhamento de custos com os pacientes nos países da OCDE.

Os mecanismos regulatórios dos preços farmacêuticos, direta ou indiretamente, visam conter custos de uma perspectiva do lado da oferta. Os governos desejam garantir que o preço pago por indivíduos ou sistemas de saúde com financiamento público seja razoável, dado o valor terapêutico percebido do fármaco e as restrições orçamentárias existentes. As instâncias de precificação visam garantir a disponibilidade e a acessibilidade financeira aos medicamentos, além de minimizar seus custos para os sistemas de saúde para sua sustentabilidade a longo prazo, em face das crescentes pressões por recursos.

Maniadakis (2017) amplifica os distintos mecanismos empregados na regulação, que podem ser: (a) preços livres, (b) preços de referência interna, (c) preços de referência externa (ou internacional), (d) negociações de preços (podem vir acompanhadas de vários tipos de avaliação do valor do produto), (e) custo mais preço, (f) precificação dinâmica, (g) controles estatais (envolve decisões sem negociação), (h) preços condicionais e fixação de preços por reduções compulsórias (utilizado principalmente para produtos não patenteados e genéricos).

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão multiministerial que se encarrega de proceder a regulação de preços de medicamentos, dentre as estratégias existentes, fez a opção de controle de preços através do estabelecimento de tetos, quais sejam: preço de fábrica, preço máximo ao consumidor e preço máximo de venda ao governo. A regulação brasileira ocorre por meio do controle do preço de entrada (precificação), que possui diversas categorias, segundo critérios de inovação, etc. e também, procede reajustes anuais.

Existem debates a respeito da efetividade do sistema regulatório brasileiro, que segue esse modelo de teto (*price cap*) por mais de 15 anos. Dois estudos (Dias, Santos & Pinto, 2019; Miziara & Coutinho, 2015) destacam fragilidades do sistema regulatório, que não admite legalmente, pela metodologia implantada, a redução dos preços dos medicamentos já lançados no mercado farmacêutico; isso pode resultar em preços máximos descolados da realidade, o que pode incorrer em e corroborar com ocorrência de aumentos abusivos nos mesmos.

Muito se tem debatido sobre o real custo de P&D dos medicamentos, que são uma verdadeira “caixa preta”. As grandes indústrias farmacêuticas não disponibilizam esses dados, mas há um lucro significativo sobre os custos de desenvolvimento. Um emblemático exemplo da importância de se regular preços e dos questionamentos atrelados à (falta de) consciência social das indústrias pode ser identificado no caso do medicamento pirimetamina, usado para tratar toxoplasmose e comercialmente vendido como Daraprim®. Esse produto, em 2015, nos EUA aumentou mais de 5.000%, passando de US\$ 13,00 a US\$ 700,00 o comprimido, fato esse relacionado à mudança de fabricante, que ao alterar a titularidade fez um aumento abusivo para um medicamento antigo, com muitos anos de mercado; sem patente, não inovador (Luo, Sarpatwari & Kesselheim, 2015; Pasternak, 2016).

Outro fato associado a elementos de ATS e precificação foi recentemente propalado no Brasil pelo Ministério da Saúde. Trata-se da modalidade de partilhamento de riscos ou contratos de compartilhamento de riscos. Esses contratos de entrada gerenciada funcionam com base no desempenho dos medicamentos e são usados em muitos países, mas sua implementação, segundo a OCDE, nem sempre foi ideal, com dificuldades na medição de resultados e altos custos administrativos (OECD, 2018).

A alocação de recursos para a saúde exige dos gestores a atuação em situações que envolvem altos preços de medicamentos que surgem no mercado, representação de interesses e pressões por incorporação de diversos segmentos. O sistema de compartilhamento de riscos implica em uma forma de aquisição de medicamentos no qual o preço não é fixado na oportunidade da aquisição, pois isso ocorre posteriormente após a verificação do uso da tecnologia no “mundo real”. Esse fato, muitas vezes decorre de que mesmo se apoiando no ferramental metodológico dos estudos de ATS, ainda podem existir incertezas, tanto pela escassez de evidência na literatura ou decorrente da efetividade do medicamento em condições não controladas. Essas incertezas podem ser sanadas por meio de medidas alternativas que visam gerar evidências adicionais sobre o valor terapêutico das tecnologias, sendo destacada a utilização dos acordos de compartilhamento de risco (Haugen, 2014).

Neste caso, há a formalização de um contrato entre a indústria e o Estado, em que o primeiro somente fornece a tecnologia e ambos acordam que a definição do preço da tecnologia se dará no futuro, conforme os resultados apresentados a partir dos dados de mundo real referentes ao uso da tecnologia pela população. Isso leva à necessidade de se realizar estudos que avaliem o medicamento sob condições reais, com acompanhamento dos pacientes sob uso do medicamento, fato não menos complexo e que exige dos órgãos de regulação maior capacidade técnico-avaliativa.

Esses acordos poderiam ser melhor utilizados se limitando a produtos cuja eficácia ou relação custo-benefício fosse altamente incerta no momento do lançamento e onde as evidências adicionais pudessem lançar luz sobre seu valor. Os resultados poderiam ser definidos, medidos e compartilhados com a comunidade científica, prescritores e pacientes. Idealmente, os acordos devem ser projetados para incentivar as empresas a demonstrar o desempenho de seus produtos. Isso

poderia, por exemplo, envolver a definição de preços-padrão inicialmente baixos ou pagamentos parciais, com aumentos de preços ou pagamentos adicionais feitos se e quando as evidências demonstrarem que as metas de desempenho predefinidas sejam cumpridas (Hauegen, 2014; OECD, 2018). Tais acordos têm o potencial de aumentar a base de conhecimento sobre os medicamentos e garantir que os pagadores paguem pelo valor. No entanto, eles não devem suplantiar os ensaios clínicos randomizados como a principal fonte de evidência para avaliar a eficácia e a relação custo-benefício.

O contrato implica, além de condições técnicas capazes de avaliar os estudos, a capacidade subjacente dos gestores e técnicos em contar com aporte de gestão administrativa para proceder às tratativas, à organização e ao acompanhamento do contrato. Outros desafios para enfrentar a incerteza na incorporação, mesmo com a realização do contrato de compartilhamento de risco, envolvem a necessidade de transparência, evidências sobre os resultados do acordo, resistência por parte da indústria em manter o contrato, necessidade de sistemas de informação adequados com capacidade para monitorar os gastos e o desempenho e a responsabilidade pelo financiamento de gastos adicionais possíveis para a condução da avaliação (Ferrario & Kanavos, 2013). A natureza complexa dessa relação exige por parte dos gestores, na vigência do contrato, o desenvolvimento de critérios claros e objetivos para a tomada de decisão para orientar a avaliação de desfechos, as evidências obtidas e a decisão final sobre a incorporação.

Medicamentos Estratégicos no Financiamento da Assistência Farmacêutica no SUS

Após uma grande passagem relacionada a pontos das possíveis aplicações do termo “estratégico” no mundo, seguida dos debates ligados à incorporação

tecnológica de medicamentos no SUS, preços, etc., retornamos aos pontos associados ao emprego do termo “medicamento estratégico” na AF brasileira. A palavra “estratégico”, segundo o dicionário Aurélio (2004, p. 835), é definida como um adjetivo relativo à estratégia, que por sua vez significa a “arte de aplicar os meios disponíveis com vistas à consecução de objetivos específicos” ou ainda a “arte de explorar condições favoráveis com o fim de alcançar objetivos específicos”.

Desta forma, além da qualidade estratégica dos medicamentos no contexto da saúde, o SUS se utiliza de distintas abordagens empregadas para qualificar aquilo definido como medicamento estratégico, existindo duas situações: (1) atrelada ao financiamento da AF no SUS e, (2) voltada para a lista de produtos estratégicos para a produção nacional inseridos na apresentação de propostas de projetos de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP).

A primeira delas se relaciona com os aspectos de financiamento da saúde no Brasil. No período 2006 até 2017, ficou estabelecido que os recursos federais destinados às ações e aos serviços de saúde seriam organizados e transferidos na forma de blocos de financiamento, como parte do Pacto de Gestão. Havia um bloco dedicado ao financiamento da Assistência Farmacêutica, cujas contrapartidas poderiam envolver os três gestores do SUS, conforme características de cada componente (Conselho Nacional de Secretários de Saúde, 2011).

Mesmo com a extinção dos blocos, ocorrida em 2017, a Portaria de Consolidação no 6/2017 manteve originalmente o custeio da AF por meio de três componentes já assinalados antes, quais sejam: Estratégico, Especializado e Básico (Brasil, 2017). As esferas de gestão, dependendo da especificidade de cada um deles, participam financiando, na forma de aquisição direta de medicamentos, que posteriormente são repassados aos entes subnacionais ou por meio de repasses de contrapartidas financeiras.

Além disso, outros grupos de medicamentos possuem regras de financiamento distintas, como os antineoplásicos. Estes produtos compõem procedimentos específicos, fornecidos em estabelecimentos habilitados em oncologia. São informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA-SUS).

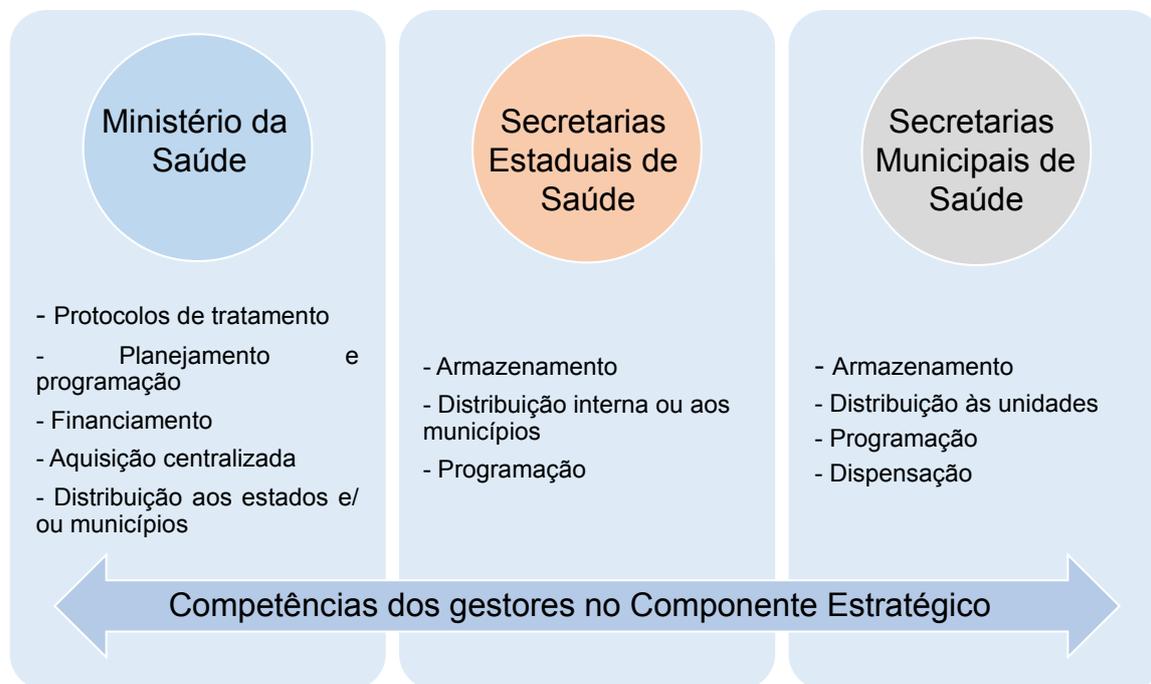
O denominado Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) tem financiamento exclusivo do Ministério da Saúde para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de doenças que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida, com perfil endêmico, que tenham impacto socioeconômico e são consideradas problemas de saúde pública pelo gestor federal. Esse Componente objetiva disponibilizar medicamentos para o atendimento de programas estratégicos de saúde, para:

Controle de endemias, tais como a tuberculose, a hanseníase, a malária, a leishmaniose, a doença de Chagas e outras doenças endêmicas de abrangência nacional ou regional;

- Antirretrovirais dos Programas de DST/AIDS;
- Sangue e Hemoderivados;
- Alimentação e Nutrição;
- Controle do Tabagismo;
- Influenza.

O CESAF possui logística de funcionamento própria, tendo a participação das três instâncias de gestão do SUS, cujas competências podem ser representadas na Figura 1, a seguir.

Figura 1. Competências dos níveis de gestão no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica.



Fonte: Elaboração própria.

O MS financia, integralmente, tanto a compra quanto a distribuição dos medicamentos às Secretarias de Estado de Saúde ou diretamente aos Municípios, conforme arranjos previamente pactuados entre os gestores.

Lista de medicamentos estratégicos para a produção nacional via Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP)

O sistema nacional de saúde brasileiro, de acesso universal, associado aos seus outros pilares ético-doutrinários, pode atender a gama de aproximadamente 210 milhões de habitantes. Isso pode levar a importantes imbricações sob o aspecto econômico e sócio-sanitário. O SUS, nos seus mais de 30 anos, ainda passa por um momento de consolidação, sendo desafiador prospectar cenários para agendas futuras, como os anos 2030 e mais adiante.

Sem dúvida, no cenário que descreve a organização/conformação do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) fica evidente e estratégica a perspectiva positiva da correlação de forças entre os aspectos econômicos com a saúde, podendo propiciar desenvolvimento social e econômico (Gadelha et al., 2012).

O Estado brasileiro cumpre funções como um grande ator-consumidor na compra de bens e serviços oriundos dos setores de atividade do CEIS, induzindo, por meio das Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP), e pelo seu poder de compra, mediante a centralização seletiva dos gastos na área da saúde, com vistas à sustentabilidade do SUS e à ampliação da produção no país de produtos estratégicos (Bermudez et al., 2018; Viana et al., 2016).

Dessa forma, o SUS pode articular os setores de inovação em saúde que estão em processo de desenvolvimento, com seu alto potencial de desenvolvimento tecnológico, industrial e socioeconômico. Ainda cabe ressaltar, além do processo de expansão da proteção social brasileira, a demanda crescente por serviços de saúde no Brasil, decorrente do envelhecimento populacional e de mudanças do perfil epidemiológico, dentre outros aspectos.

Nesse cenário, fica patente a questão dos impactos negativos pela elevação dos déficits na balança comercial brasileira, fruto da dependência tecnológica e de importação, tanto de fármacos como de medicamentos (Gadelha et al., 2012; Gadelha & Braga, 2016).

Corrêa, Rodrigues e Caetano (2018) também destacaram a situação de dependência e relataram que isso leva ao crescimento da vulnerabilidade sanitária e social, fruto da falta de garantia de insumos farmacêuticos e medicamentos essenciais, que podem incorrer em desabastecimentos e trazer problemas no enfrentamento às doenças emergentes e reemergentes, assim como a doenças crônico-degenerativas e novas ameaças sanitárias.

Parte das tentativas de minimizar essa situação tem sido objeto da política industrial em saúde e a realização de PDP. Essas parcerias envolvem a cooperação

mediante acordo entre instituições públicas e entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do país em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS. Assim, nas normas no MS, ficou estabelecido que os produtos estratégicos para a efetivação de PDP são aqueles necessários ao SUS para ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, com aquisições centralizadas ou passíveis de centralização pelo MS e cuja produção nacional e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos são relevantes para o CEIS (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Em trabalho realizado por Figueiredo e Pepe (2016) foram discutidos os critérios de seleção dos medicamentos sob o ponto de vista da Saúde Coletiva e dos interesses sanitários para serem classificados como estratégicos para a produção nacional, e constantes nas PDP; identificou-se falta de clareza quanto aos critérios utilizados para a elaboração das listas de medicamentos estratégicos para formatação de PDP.

Mostrou também a existência de divergência dos medicamentos estratégicos para o SUS via PDP vis-à-vis aos medicamentos categorizados como prioritários para pesquisa e desenvolvimento tecnológico a partir de uma perspectiva de saúde pública global, utilizando uma metodologia sistemática desenvolvida pela OMS. No caso brasileiro, há correlação com o uso terapêutico, isto é, a doença (doença Alzheimer e de Parkinson, hipertensão arterial pulmonar) e a sua rota de produção (anticorpos monoclonais, proteínas e enzimas) e insere distintas doenças, como tuberculose e hanseníase. Têm sido contemplados, nas PDP, os medicamentos de alto custo (ou alto preço), como os oncológicos e aqueles do CEAF. Por outro lado, na metodologia da OMS, o principal critério parte da carga de doença e seus respectivos tratamentos, permeados com dados de evidências de eficácia clínica, para então identificar as possíveis lacunas de tratamento (Figueiredo & Pepe, 2016).

Por fim, o trabalho supramencionado traz importantes recomendações, que visam seguir algumas das prioridades e diretrizes elencadas tanto na PNM como na

PNAF, que tem como enfoque a perspectiva de seleção de medicamentos essenciais (Figueiredo & Pepe, 2016). Advoga, como estabelecido pela OMS, que se utilize a carga de doença da população, como situações prioritárias para a saúde coletiva, numa perspectiva de integralidade tendo em vista o perfil epidemiológico, além de poder se apoiar metodologicamente em abordagens qualitativas, como, o desabastecimento de medicamentos (Bermudez et al., 2018).

Desenvolver mecanismos de incentivo direcionados ao desenvolvimento de produtos, respondendo às necessidades médicas não atendidas e vinculando as condições de acesso ao financiamento público de P&D tem sido considerado como relevante. O setor público já contribui para o financiamento de P&D por meio de vários mecanismos (créditos fiscais de P&D, financiamento direto de pesquisa básica ou de ensaios clínicos, Parcerias Público-Privadas e Parcerias de Desenvolvimento de Produto). Poderia priorizar investimentos em pesquisas pouco atraentes para o setor privado. Nos casos em que o setor público contribui substancialmente para o desenvolvimento de produtos específicos, o acesso a preços acessíveis pode ser garantido por meio de licenciamento voluntário, transferência de tecnologia e cessão de patentes.

Apesar dos debates em torno das PDP, é importante reconhecer efeitos positivos no fortalecimento do setor produtivo nacional público e privado.

Monopólios, exclusividade e proteção patentária

“My idea of a better-ordered world is one in which medical discoveries would be free of patents and there would be no profiteering from life or death”.

(Indira Gandhi)

Mesmo já tendo sido descritas em trabalhos anteriores, é necessário retomar, ainda que brevemente, as mudanças acontecidas em especial na década de 1980, marcada pela transição entre o Acordo Geral de Tarifas e Comércio - GATT, depois

de uma enorme crise mundial e profundas transformações no sistema financeiro mundial (Vieira, 2002), e a criação da Organização Mundial do Comércio - OMC e a aprovação e colocação em prática do Acordo TRIPS, o Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual relacionados ao Comércio. A Rodada Uruguai, no contexto do GATT, foi a mais complexa e longa negociação sobre o comércio internacional, arrastada durante dez anos e com a participação de 123 países (Bermudez et al., 2004, 2000; Bermudez & Oliveira, 2006).

A privatização, a desregulação e a flexibilidade nos mercados financeiros levaram à criação do G7 no contexto da denominada Globalização. Nesse contexto, foi organizada a Rodada Uruguai do GATT para discutir o comércio internacional. Essas negociações foram fechadas em Marrakesh, Marrocos, com o consenso numa série de acordos comerciais internacionais e a criação da Organização Mundial do Comércio, inicialmente com as seguintes atribuições:

- Administrar os novos acordos comerciais multilaterais;
- Ser o fórum para novas negociações;
- Estabelecer o mecanismo para a solução de conflitos;
- Supervisionar as políticas comerciais nacionais;
- Cooperar com outros organismos internacionais no desenho das políticas econômicas em nível mundial.

Os acordos multilaterais se constituem em obrigações para os Estados Membros da OMC, criada a partir de 1995, ficando a OMPI (Organização Mundial da Propriedade Intelectual) responsável apenas pelos aspectos práticos da implantação do novo sistema à órbita da OMC.

Um dos principais reflexos da criação da OMC foi a aprovação do Acordo TRIPS, um instrumento bastante complexo, dividido em sete capítulos e contendo um total de 73 artigos. Os elementos de relevância para o acesso aos medicamentos estão contidos na II parte e incluem:

- Direitos do autor e direitos relacionados;
- Marcas registradas;
- Indicações geográficas;
- Desenhos industriais;
- Patentes;
- Desenhos (topografias) de circuitos integrados;
- Proteção de informação confidencial;
- Controle de práticas anticompetitivas em licenças contratuais.

Dessa maneira, o Acordo TRIPS da OMC define padrões mínimos no campo da propriedade intelectual e obriga os Estados Membros a adequar suas legislações. Na prática, obrigou os Estados Membros a alterar suas legislações de propriedade industrial, considerando que a proteção patentária até então ficava ao critério da inclusão ou exclusão de determinados setores tecnológicos, com o reconhecimento da autonomia tecnológica nacional para essa fixação, tecnologia essa que foi eliminada com a aprovação do Acordo TRIPS.

Diversos autores têm referido que, pelo fato do Acordo TRIPS estabelecer os medicamentos como qualquer outro bem de consumo, essa diretriz pode ter um impacto negativo no acesso a medicamentos, em especial nos países em desenvolvimento (Supakankunti et al., 2001).

Fica evidente no Brasil que além da nossa Lei de Propriedade Industrial (Lei 9.279/1996) ter sido promulgada em sintonia com a assinatura do Acordo TRIPS também foi influenciada por pressões extras, presentes desde o final da década de 1980, em especial a do Governo dos EUA, para o reconhecimento de patentes farmacêuticas até então não reconhecidas em nossa legislação (Bermudez, 1995; Brasil. Câmara dos Deputados., 2013; Tachinardi, 1993).

Enquanto o Brasil tem um sistema de provimento universal de medicamentos e o direito à saúde consagrado em nossa Constituição Federal, uma série de

produtos são mantidos sob regime de monopólio em virtude da proteção patentária ou da expectativa de direito ocasionado pelo “backlog” do INPI no deferimento ou não das solicitações de proteção patentária. Desta maneira, as companhias farmacêuticas impõem seus preços, limitando as tentativas governamentais de regulação dos mesmos e limitando o acesso da população a produtos muitas vezes considerados essenciais. Podemos assim discriminar no Brasil os denominados “monopólios de fato” e “monopólios de direito”, ambos limitando o acesso a medicamentos. Os monopólios de direito são resultado do deferimento de patente para os produtos em questão, enquanto que os monopólios de fato são originados pela expectativa da patente, durante o período de análise das solicitações submetidas ao INPI. A expectativa da patente, ou das múltiplas patentes relacionadas com determinados produtos, inibem a concorrência e geram monopólios que permitem a fixação de preços sem necessariamente ter parâmetros claros e muito menos preços com base nos custos de produção.

Trabalho anterior de Chaves, Vieira e Reis (Chaves, Vieira e Reis, 2008) discorre sobre a relevância que o acesso a medicamentos tem tido no Brasil a partir da estratégia para o enfrentamento da AIDS e a produção de ARVs. Na esteira do “Movimento Sanitário” e da nossa Constituição de 1988, o primeiro programa oficial de enfrentamento da epidemia de AIDS foi em São Paulo em 1983 e, em seguida, o Programa Nacional de AIDS em 1986. A Lei 9.313/1996, conhecida como “Lei Sarney”, foi o marco legal para assegurar o acesso a ARVs e a melhor estruturação do Programa Nacional para a aquisição de medicamentos.

Entretanto, foi também em 1996 que foi aprovada a Lei 9.279/1996, Lei de Propriedade Industrial, estabelecendo a obrigatoriedade de reconhecimento de patentes para o setor farmacêutico, como mecanismo de adequação ao Acordo TRIPS. Embora o Acordo TRIPS estabelecesse que os países em desenvolvimento teriam um período de dez anos, ou seja até 2005, para a adequação de suas

legislações, o Brasil não utilizou este período de transição, tendo alterado a Lei em 1996, com aplicação a partir de 1997. Algumas das flexibilidades do Acordo TRIPS (Licença compulsória, Importação paralela e Uso experimental) foram incluídas na nova Lei. Já a Exceção Bolar e a “Anuência Prévia” da Anvisa foram emendadas posteriormente e foram incorporadas na Lei 9.279/1996. No Quadro 1, vemos as flexibilidades de interesse para a saúde.

Quadro 1. Flexibilidades previstas no Acordo TRIPS de interesse para a saúde.

Flexibilidades	Definição
Licença Compulsória	Prevista no artigo 31o do Acordo TRIPS Quando autoridades licenciam companhias ou indivíduos que não são os titulares da patente a fabricar, usar, vender ou importar um produto sob proteção patentária sem a autorização do detentor da patente. O Acordo TRIPS permite a concessão de licença compulsória como parte da tentativa geral do Acordo de atingir um balanço entre a promoção de acesso a drogas existentes e a promoção de pesquisa e desenvolvimento para novas drogas. No entanto, o termo “licença compulsória” não aparece no Acordo TRIPS. Em seu lugar, é utilizada a expressão “outros usos sem a autorização do titular da patente”.
Importação Paralela	Prevista no artigo 30 do Acordo TRIPS Quando um produto fabricado legalmente no exterior é importado por outro país sem a autorização do titular dos direitos de propriedade intelectual. O princípio legal no caso é a “exaustão”, ou seja, a ideia de que quando o detentor da patente vende um lote de seu produto no mercado, seus direitos patentários estão exauridos se ele não pode possuir mais qualquer direito sobre o que acontece com aquele lote. O Acordo TRIPS simplesmente estabelece que nenhuma de suas provisões, com exceção daquelas relacionadas a não-discriminação, pode ser utilizada para tratar da questão da exaustão dos direitos de propriedade intelectual para os propósitos de solução de controvérsias.
Exceção Bolar	Prevista no artigo 30o do Acordo TRIPS Permite que fabricantes de medicamentos genéricos possam utilizar uma invenção patenteada para obter permissão para comercialização – de autoridades de saúde, por exemplo – sem a permissão do titular da patente e antes que a proteção patentária expire.
Uso experimental	Prevista no artigo 30o do Acordo TRIPS Permite que pesquisadores possam utilizar invenções patenteadas em suas pesquisas, com o objetivo de entender melhor a invenção.
Atuação do setor de saúde nos processos de análise de pedidos de patentes farmacêuticas	Implícita no artigo 8o do Acordo TRIPS Refere-se à atuação de profissionais do Ministério da Saúde nos processos de análise dos pedidos de patentes farmacêuticas.

Fonte: Chaves, GC, Vieira, MF & Reis, R. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: Reflexões e estratégias da sociedade civil. SUR Revista Internacional de Direitos Humanos 5(8): 171-198 (p. 177).

Cabe destacar que, mesmo contidas nos regramentos jurídicos nacionais, as flexibilidades do Acordo TRIPS não são passíveis de utilização em países de baixa renda pelas pressões exercidas por países centrais ou por segmentos industriais, inclusive originando retaliações comerciais. Essa preocupação é manifestada pelo Relator Especial de Direitos Humanos das Nações Unidas, Anand Grover (United Nations, 2009). Diversos países não tem sido capazes de implementar essas flexibilidades de maneira adequada (Oliveira et al., 2004).

A sustentabilidade do acesso a medicamentos e o lançamento de novos produtos a preços inacessíveis representam um dos nossos principais desafios para o futuro (Bermudez, Oliveira e Chaves, 2016).

As lições aprendidas, inicialmente com a produção mundial de ARVs genéricos, mas em especial com as questões relacionadas com o lançamento do sofosbuvir e os Antivirais de Ação Direta para o tratamento da hepatite C nos mostram nitidamente a diferença entre custo e preço. A disponibilidade de novos recursos terapêuticos, em especial as terapias celulares ou genéticas, muitas vezes a preços considerados extorsivos e inviabilizando o acesso, mesmo em economias centrais, tornam necessárias medidas radicais para prosseguir com o acesso universal.

A utilização de licenças obrigatórias tem que ser considerada como um direito dos Países-membros da OMC, como deixado bem claro no Relatório do Painel de Alto Nível em acesso a medicamentos do Secretário-geral das Nações Unidas (United Nations Development Programme, 2016) e conforme diversas referências (Bermudez, 2017a, 2017b; 'T Hoen & Bermudez, 2015).

Ainda de acordo com Chaves, Vieira e Reis:

“a atuação do setor de saúde no processo de concessão de patentes farmacêuticas foi incorporada pela Lei 10.196/2001, que incluiu o artigo 229c na legislação brasileira de propriedade intelectual. Este dispositivo determinou que a concessão de patentes nesta área somente poderia ser concedida com a anuência prévia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável pela segurança sanitária e pela garantia da qualidade

dos medicamentos no país [...]. A anuência prévia está em perfeita consonância com o conteúdo do Acordo TRIPS, que em seu artigo 8º admite que cada membro, ao formular suas leis nacionais, pode adotar medidas que sejam necessárias para a proteção da saúde e promoção do interesse público em setores de vital importância para seu desenvolvimento socioeconômico e tecnológico, como o é o setor de assistência farmacêutica". (Chaves, Vieira e Reis, 2008, p. 178)

Embora incorporada na legislação brasileira e compatível com regras internacionais, a utilização de flexibilidades tem sido bastante limitada, não apenas no Brasil, mas também em quase todos os países em desenvolvimento. Recentemente, cabe ressaltar a licença compulsória como forma de aumentar o acesso a tratamento, como foi o caso da Tailândia e também do Brasil em 2007.

Licenças compulsórias são utilizadas em diversos países, principalmente em países desenvolvidos. É importante notar que apesar de serem publicamente contra a emissão de licenças compulsórias para o tratamento de doenças como a AIDS, países desenvolvidos, como os Estados Unidos da América, por exemplo, fazem uso de licenças compulsórias com o objetivo de garantir seus interesses.

No Brasil, a ameaça de emissão de licença compulsória foi o principal instrumento de pressão nos processos de negociação de preços de ARVs. A Fiocruz subsidiou o Ministério da Saúde com a engenharia reversa, referências de preços e a capacidade para produzir. Nessa pressão, empresas preferiram reduzir os preços de seus produtos.

Em 2005, durante a negociação com a Abbott para a redução do preço do lopinavir/ritonavir foi dado mais um passo em direção à emissão de uma licença compulsória mediante declaração de interesse público. Após meses de negociação, foi feito um acordo com a Abbott incluindo a garantia de que não seria emitida uma licença compulsória.

A adoção da licença compulsória tem sido apoiada pela sociedade civil. No entanto, esta flexibilidade só foi utilizada no Brasil em 2007, para o efavirenz.

O efavirenz foi declarado de interesse público em abril e a licença compulsória foi emitida em maio de 2007. Enquanto a produção local estava sendo preparada por dois laboratórios públicos, a versão genérica do medicamento foi importada da Índia a um terço do preço oferecido pela Merck.

O licenciamento compulsório como modelo para outros medicamentos e essa problemática é discutida em detalhes por Chaves, Vieira e Reis (2008).

Fica mais do que evidente a importância e as relações muitas vezes conflituosas da propriedade intelectual com a questão dos direitos humanos, conforme discutido por Cornides (2004), abordando o direito autoral, a proteção legal de bases de dados, a gestão de direitos digitais e a proteção patentária. A propriedade intelectual abrange duas grandes áreas: os direitos do autor e a propriedade industrial. Conforme discutimos anteriormente (Bermudez et al., 2000), a propriedade industrial se expressa sob a forma de patentes de invenção, modelos de utilidade e modelos e desenhos industriais, conferindo monopólios de caráter legal. Não vamos detalhar os meandros da proteção patentária como barreira no acesso a medicamentos, pois já discutimos com bastante profundidade anteriormente (Bermudez & Oliveira, 2006). O deferimento ou não de patentes no Brasil se encontra respaldado na Lei 9.279/1996, que se atualizou seguindo o Acordo TRIPS e incluiu o que podemos denominar de determinadas cláusulas TRIPS-*plus*, como o mecanismo de “*pipeline*” e o parágrafo único do artigo 40, que estabelece um mínimo de dez anos de proteção patentária nos casos de demora na análise da patente no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI), inicialmente vinculado ao Ministério de Desenvolvimento, Indústria e Comércio (MDIC) e atualmente, com a extinção do MDIC, ao Ministério da Economia.

A questão da proteção patentária no Brasil é polêmica no campo da saúde, pelo monopólio que inclui a fixação de preços elevados, muitas vezes sem justificativa, portanto, bloqueando o acesso de contingentes populacionais a produtos mais recentes, nos quais o custo e o preço são distanciados. Os atrasos no deferimento/

indeferimento de patentes no INPI têm sido criticados ao longo do tempo (Brasil. Câmara dos Deputados, 2013), denominados de “*backlog*” do INPI. Existe uma série de cerca de 20 projetos de lei para reformar a Lei 9.279/1996, alguns para melhor e outros para pior. Consideramos que o mais próximo dos interesses da saúde pública é o PL 5.402/2013, submetido ao Congresso Nacional pelos então Deputados Federais Newton Lima e Dr. Rosinha e que gerou o lançamento de uma extensa publicação decorrente de um seminário sobre inovação tecnológica, propriedade intelectual e patentes (Brasil. Câmara dos Deputados, 2013).

Entretanto, consideramos também que, de maneira anômala, a Comissão Mista de Desburocratização estabelecida pelo Congresso Nacional divulgou seu relatório em dezembro de 2017, incluindo, entre dezenas de propostas relacionadas com processos burocráticos os mais diversos, a proposta de uma alteração legislativa para instituir um processo simplificado para apreciação de patentes sem exame do mérito (deferimento sumário), o que refutamos como um monopólio desnecessário, um atentado a nossa soberania e economia, no que chegamos a denominar de “crime de lesa-pátria”. A proposta não prosperou, em que pese ter sido bem movimentada no interior do Governo Federal.

Mais recentemente e diante do fracasso da tentativa de instituir o Deferimento Sumário, a direção do INPI está propondo o denominado “Projeto de Combate ao *Backlog*”, objetivando reduzir o tempo de decisão de pedidos de patentes e podendo contar com a busca de anterioridades de pedidos de patentes realizados por Escritórios de Patentes de outros países, de Organizações Internacionais ou Regionais. Busca também aumentar a produtividade dos examinadores de patente, mas não coloca no âmago da questão, como vem sendo pleiteado pelos servidores do INPI, o aumento efetivo do quadro de examinadores mediante a realização de concurso público. A questão se reveste de importância e de disputa na Justiça, além dos questionamentos de ordem política e legal.

Conforme discutimos recentemente (Bermudez, 2017b), a importância dos medicamentos no acesso à saúde vem sendo debatida desde 1985, quando foi consolidada a ideia de que o acesso a medicamentos era um aspecto central na atenção básica. Entretanto, em 30 anos decorridos, o estabelecimento do Painel de Alto Nível pelo Secretário-geral das Nações Unidas nitidamente nos mostra que estamos repetindo a mesma pergunta e prosseguindo nas mesmas lutas. A questão do acesso a medicamentos, o confronto entre saúde e comércio se reiteram nos mais variados foros de saúde global. Repetidamente as assembleias mundiais da saúde discutem anualmente esse assunto nas últimas duas décadas.

O Acordo TRIPS (Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio) da Organização Mundial do Comércio (OMC), a Declaração do Milênio com os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio e a Declaração de Doha, exaltando o Acordo TRIPS e a saúde pública deram ainda maior relevância a esse confronto. Consideramos crucial, do ponto de vista da saúde global, discutirmos o porquê da resistência da OMS em discutir abertamente a(s) questão(ões), atendendo às pressões de grandes países e doadores, que ao longo dos anos vêm tentando impedir que temas sensíveis sejam abordados, em especial aqueles relacionados com propriedade intelectual e no confronto entre saúde e comércio.

É nítido que o atual sistema de inovação e propriedade intelectual privilegia os direitos individuais em detrimento dos direitos coletivos e não prioriza o acesso à saúde como um direito humano fundamental. Esse movimento de negação da OMS vai na contramão das demais organizações e muito em especial das manifestações da sociedade civil. Ao mesmo tempo, temos de considerar que na transição dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio para os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável a questão da saúde e, conseqüentemente, o acesso a medicamentos, ocupa lugar de destaque ao assegurar saúde como prioridade em todas as idades. Explicitamente, é feita a menção de assegurar a disponibilidade de medicamentos essenciais no relatório do Secretário-geral para a agenda pós-2015, proposta que se repete em documentos e fóruns da OMS.

O principal avanço recente é o fato de verificar que o acesso a medicamentos não representa mais um problema apenas para países de baixa ou de média renda, mas constitui um problema de âmbito mundial. Mesmo nos países ricos, novos produtos, como os antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C, oncológicos, entre outros, passaram a representar a impossibilidade de os respectivos sistemas de saúde arcarem com os elevados preços monopólicos com que estes produtos foram desenvolvidos, registrados e comercializados. Essa falta de acesso de populações a medicamentos já vinha sendo levantada pela OMS, direcionada para países de renda baixa ou média. O relatório nos mostra claramente que o problema afeta de maneira semelhante países ricos e pobres e nos coloca frente a um conjunto de 24 recomendações para abordar no acesso a medicamentos.

Essas recomendações tratam de temas polêmicos, como as flexibilidades do Acordo TRIPS da OMC e as provisões *TRIPS-plus* em tratados de livre comércio. Nesse sentido, se enfatiza que todos os Países-membros da OMC devem se comprometer, nos mais elevados níveis políticos, a respeitar a Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e a saúde pública. Também se menciona explicitamente que os governos devem adotar uma legislação que facilite a emissão de licenças compulsórias para legitimar necessidades de saúde pública. Adicionalmente, discute-se o financiamento público presente na pesquisa e desenvolvimento, e que leva frequentemente ao registro de patentes. Obrigações dos governos, dos organismos multilaterais e do setor privado representam também pontos de alta relevância. Uma das questões mais discutidas durante o processo foi a necessidade de disciplinar os investimentos em inovação, dando prosseguimento a discussões já ocorridas na OMS sobre a construção de acordos globais na coordenação, financiamento e desenvolvimento de tecnologias em saúde. Isso inclui negociações para a elaboração de uma convenção de Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) vinculante, capaz de dissociar os custos de pesquisa dos preços finais dos produtos, promovendo acesso a estes produtos. De maneira tímida, foi proposto que essa convenção inicie suas discussões com doenças tropicais

negligenciadas e com resistência antimicrobiana, complementando mecanismos atualmente existentes.

Da nossa parte, defendemos que deveria haver uma lista de medicamentos essenciais livres de patentes e que pudesse levar os diferentes países a reconhecer listas próprias de medicamentos que pudessem estar fora da proteção patentária presente em cada um deles (Abbott, 2017). Essa proposta foi fundamentada na análise das contribuições recebidas pelo Painel durante o processo de discussão e ainda vai ser objeto de discussão e maior elaboração da nossa parte.

O confronto entre saúde e comércio vem se tornando cada vez mais evidente e polarizado. O Brasil tem primado, a partir da nossa Constituição Federal de 1988, em implementar políticas sociais de acesso universal, que têm sido colocadas como exemplo mundial. Entretanto, o subfinanciamento do Sistema Único de Saúde (SUS) hoje e as políticas recessivas e a perda de direitos sociais se somam a políticas governamentais que privilegiam o setor privado e fazem retroceder conquistas históricas. O enfoque de respeito aos direitos humanos e o acesso à saúde como direito humano fundamental são elementos centrais para assegurar a melhoria das condições de saúde das populações mais vulneráveis. Adicionalmente, investir em inovação e na produção de novos medicamentos sem que os mesmos sejam acessíveis é favorecer o comércio, em detrimento da saúde.

Perspectivas na evolução da terapêutica

Não há dúvida que os medicamentos evidenciam incomparáveis contribuições para a saúde e, naqueles países que possuem sistemas de acesso universal, precisam avaliar a sustentabilidade de seu sistema associado ao compromisso no acesso a medicamentos, frente às pressões por gastos, incorporação de novas tecnologias, aspectos epidemiológicos e outras questões de caráter bioético. Mesmo naqueles países com sistemas privados, ou onde o acesso a medicamentos depende do

desembolso direto pelos pacientes, há de se ter estratégias de enfrentamento aos desafios impostos. Esse complexo cenário impõe enormes responsabilidades aos agentes públicos, em especial no Brasil, um país ainda em desenvolvimento, com dimensões continentais e grande população, e que possui alta dependência tecnológica no setor farmacêutico.

Dados de mercado apresentados na sequência derivam de três importantes relatórios disponibilizados pelo Instituto IQVIA, respectivamente: *“The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023”*; *“Emerging Biopharma’s Contribution to Innovation: Assessing the Impact”* e *“Medicine Use and Spending in the U.S.: A Review of 2018 and Outlook to 2023”*, todos publicados em 2019 (IQVIA, 2019a, 2019b, 2019c).

Segundo esses relatórios, o mercado farmacêutico mundial ultrapassará US\$ 1,5 trilhão até 2023, crescendo a uma taxa anual de 3% a 6% nos próximos cinco anos. Foi observada uma desaceleração em relação aos 6,3% verificados nos últimos cinco anos, que aponta tendências e perspectivas para o setor. Os Estados Unidos e os mercados farmacêuticos emergentes ainda serão os principais propulsores de crescimento, com 4% a 8% de crescimento anual durante os próximos cinco anos. Seu crescimento geral dos gastos no mercado farmacêutico é impulsionado por uma série de fatores, incluindo a aceitação de novos produtos e o preço da marca, enquanto é compensado por vencimentos de patentes e genéricos. Os gastos com medicamentos no Japão totalizaram US\$ 86 bilhões em 2018, no entanto, este consumo deve cair de -3 a 0% até 2023, em grande parte por causa das taxas de câmbio e da contínua aceitação dos genéricos (IQVIA, 2019a).

Na Europa, as medidas de contenção de custos e o menor crescimento de novos produtos contribuem para uma alta mais lenta de 1% a 4%, em comparação com o crescimento anual composto de 4,7% observado nos últimos cinco anos. Contudo, há de se atentar para sua característica, em muitos países com maciça parcela de financiamento governamental, como na Alemanha, cujo gasto público com medicamentos cobre cerca de 80% (OECD, 2019).

Entre os mercados emergentes, que incluem o Brasil, por exemplo, a China é o maior mercado, com US\$ 137 bilhões em 2018 e que em 2023 poderá atingir US\$ 140-170 bilhões, mas seu crescimento deve desacelerar para 3-6%. Entretanto, é interessante perceber que a China está implementando alterações substanciais em inovação e mudando seu perfil farmacêutico, até considerando ser o produtor de novos produtos, inclusive afirmando estar na fronteira da integração da propriedade intelectual e saúde pública (Yu, 2019). No Brasil, os mesmos gastos alcançaram US\$ 31,8 bilhões em 2018, e devem atingir entre US\$ 39 a 43 bilhões em 2023. Todos os mercados farmacêuticos terão crescimento mais lento, possivelmente reflexo do crescimento econômico menor e das dificuldades na expansão do acesso à saúde (IQVIA, 2019a).

Novos produtos e perdas de exclusividade continuarão impulsionando dinâmicas semelhantes nos mercados desenvolvidos, enquanto o *mix* de produtos continuará mudando para produtos especiais e órfãos. A maior área de terapia individual, com gastos e número de lançamentos, continuará sendo a oncologia.

Segundo o Instituto IQVIA está prevista uma média de 54 novos lançamentos de substância ativa por ano, principalmente essa magnitude para os próximos cinco anos. Dois terços deles estarão relacionados a medicamentos especiais, como antes discutido, pois são medicamentos com características distintas (IQVIA, 2019a).

Ao mesmo tempo, o impacto das perdas de exclusividade nos mercados desenvolvidos deverá ser de US\$ 121 bilhões entre 2019 e 2023, com 80% desse total, ou US\$ 95 bilhões, nos EUA. Até 2023, a concorrência por meio de biossimilares no mercado de medicamentos biológicos será quase três vezes maior do que é hoje. Isso resultará em estimativas de economia de aproximadamente US\$ 160 bilhões nos próximos cinco anos, principalmente se os biossimilares não entrarem no mercado. Os mercados europeus são aqueles mais maduros para a concorrência com biossimilares. Porém, alguns riscos, estão presentes, pois a

introdução posterior de uma estrutura regulatória e as diferenças na proteção à propriedade intelectual e no litígio sobre patentes resultaram em lentidão para os biossimilares, no passar dos anos. O mercado americano é mais resistente aos biossimilares, mas já surgem expectativas pela introdução do adalimumabe (Humira®) nos EUA em 2023 (IQVIA, 2019a).

Os medicamentos biológicos alteraram a terapêutica em diversas doenças, tais como câncer, artrite reumatoide, doença de Crohn, diabetes, esclerose múltipla, psoríase, dentre outros. Os biofármacos, diferentemente dos medicamentos quimicamente sintetizados, são constituídos por moléculas altamente complexas e que podem apresentar estruturas parcialmente conhecidas. Já os farmoquímicos possuem estrutura simples e bem definida sendo, portanto, fácil de caracterizar (Santana, 2018).

As complexas características dos biológicos e sua especificidade produtiva tem promovido intensos debates sobre seus aspectos regulatórios, sendo a *European Medicine Agency* (EMA) a pioneira nesse tema e que tem influenciado diversas instâncias no mundo, inclusive a Anvisa, que não reconhece o termo biossimilar. Assim, a promoção de debates nacionalmente traz importante forma de fomento para esse tipo de alternativa.

Tais questionamentos têm relação pela existência de duas vias de aprovação: a via da comparabilidade, que traz exigências sobre evidências de inexistência de diferenças com o medicamento inovador em termos de qualidade, eficácia e segurança; e a outra via, que decorre do desenvolvimento individual, e implica na não necessidade de se fazer comparação com o medicamento inovador. Assim, o termo biossimilar somente tem sido empregado quando há utilização da via da comparabilidade. Na agência reguladora brasileira, Anvisa, todos os medicamentos são registrados e aprovados como produtos biológicos (Santana, 2018). Assim, esse embate gera dificuldades e insegurança para existência da intercambialidade, como nos medicamentos genéricos.

Essas discussões sobre as características de produtos no mercado também indicam muitas incertezas. O lançamento de medicamentos bioterapêuticos de próxima geração certamente implicará no aumento dos custos por paciente e lançam desafios para os mecanismos de acessibilidade financeira, ou das formas de pagamento. Medicamentos especializados, tais como os órfãos e outros aplicados a determinadas especialidades, em números crescentes, estão reformulando o ambiente de preços, pois alguns têm, segundo os fabricantes custos significativos. No entanto, deve-se ter cautela, pela falta de transparência sobre quais são os custos empregados para desenvolver a pesquisa e a produção dos medicamentos, associados às margens de lucros.

O compartilhamento de custos com os pacientes, muito característico no sistema americano, principalmente pela existência do Medicaid e Medicare, é outro fator que influencia as mudanças de política nos EUA, como a iniciativa governamental *“American Patient First”*, já no governo Trump, que segundo as diretrizes do documento também visa desenvolver estratégias para promover a redução de preços de medicamentos (The Us Department of Health and Human Services, 2018).

A maioria das inovações biomédicas tem sido desenvolvida por empresas emergentes biofarmacêuticas (EBP). Algumas delas nunca tinham comercializado novos medicamentos, mas com o passar dos anos têm lançado com êxito seus produtos no mercado ou, como em muitos casos, seus ativos ou empresas inteiras são adquiridas por outras empresas. Atualmente essas firmas estão na ponta de desenvolvimento inicial de medicamentos, cujo desempenho tem relação com o ambiente onde operam, incluindo suas relações com os atores de interesse (*stakeholders*) inseridos no sistema de saúde e que, assim, podem ter um papel central na determinação do futuro de muitas novas terapias e tecnologias da saúde (IQVIA, 2019b).

As empresas EBP se constituem em um segmento que impulsiona boa parte da inovação e do desenvolvimento na área de saúde. São definidas como tendo

estimativas de gastos com P&D inferiores a US\$ 200 milhões ou receita global menor que US\$ 500 milhões. São firmas que utilizam diversas estratégias que envolvem o desenvolvimento de novos compostos, medicamentos de valor agregado, inclusive medicamentos genéricos; ou até licenciam produtos de outras empresas maiores para obter direitos regionais de marketing. Mesmo que algumas EBP não estejam envolvidas com P&D e que não possam ser alvos de fusões e/ou aquisições, elas podem ser oportunidades de investimento futuro (IQVIA, 2019b).

Em relação a sua atividade de P&D, elas já representam uma parcela relevante de pesquisas em estágio avançado (73% em 2018 contra 52% em 2003), com aumento do número de moléculas em desenvolvimento que expandiu em 15% entre 2017-2018 e já constituem 84% da pesquisa em fase inicial. Dados de 2018 indicaram a existência de 3.212 empresas definidas como EBP e quase 9.000 produtos em desenvolvimento ativo, que vão desde a pesquisa básica até o registro. Eles abrangem uma ampla gama de classes de medicamentos, com especial destaque para os medicamentos oncológicos, que cresceram 74% desde 2013, impulsionados por influência dos setores de interesse (IQVIA, 2019b).

Cabe destacar que as empresas de EBP estão desenvolvendo mais de 90% dos medicamentos bioterapêuticos de próxima geração (em inglês *next generation biotherapeutics* - NGB), que incluem terapias baseadas em células, terapias gênicas e interferência por RNA (RNAi), dentre outras. As 30 principais EBP utilizam tecnologias tradicionais e de ponta que abrangem distintas áreas de terapia e incluem mecanismos mais inovadores em desenvolvimento. Isso tem elevado seu peso na realização de ensaios clínicos, que em alguns casos já são superiores às grandes farmacêuticas (IQVIA, 2019b).

Seu desempenho de comercialização mostra sua força, pois em 2018 obtiveram patentes originais de 29 dos 100 principais medicamentos nos Estados Unidos. Um importante detalhe é sua especialização em medicamentos órfãos. O tempo médio para as empresas de EBP lançarem novos medicamentos foi de 16,6 anos em 2018. Em

centenas de lançamentos ao longo dos dez anos até 2017, as empresas EBP foram as criadoras de produtos em áreas de alta necessidade não atendida e também aquelas com maior diferenciação, e muitos desses medicamentos foram desenvolvidos em parcerias ou adquiridos por empresas maiores para o lançamento.

Outra característica estratégica está ligada ao ciclo de vida, tanto da EBP quanto dos produtos biofarmacêuticos, que geralmente se iniciam em uma instituição de pesquisa acadêmica ou em um investimento em capital de risco. Quanto a esta questão da participação de investidores, tem sido verificado o aumento desse segmento, do número de negócios. Há ainda acordos de parceria entre as EBP e as maiores empresas farmacêuticas, que responderam por nove dos dez principais acordos de parceria em 2018, e sete dos dez principais acordos de fusões e aquisições no mesmo ano. As grandes empresas farmacêuticas continuam a adquirir ou licenciar ativos entre si e com as EBP e, em 2018, entre 45 empresas avaliadas, 415 negócios foram negociados no valor total divulgado de US \$ 272 bilhões (IQVIA, 2019b).

Estratégias de enfrentamento no Brasil e no mundo

Dada a complexidade do sistema farmacêutico, pode não haver soluções rápidas e fáceis, e a maioria das alternativas a serem levantadas, se não todas, oferecem vantagens e desvantagens. Cabe aos países, individualmente e, em alguns casos, coletivamente, decidir sobre as diversas estratégias de enfrentamento dentro deste setor, visando a melhoria do acesso a medicamentos. A OCDE (OECD, 2018) enumerou alguns temas estratégicos para o setor farmacêutico, os quais trazemos aqui, numa tentativa de aplicação para o contexto brasileiro e no sentido do envolvimento dos formuladores de políticas, que precisam considerar:

- (a) o fortalecimento nas atividades de ATS no SUS, que apesar da marcante instituição da CONITEC, na evolução histórica dessa área no Brasil, ainda precisa aprimorar seus processos e dinamizar formas de comunicação e de ampliação da participação social. Somam-se a isso os desafios da abordagem da disposição

a pagar, que está baseada na teoria de bem-estar, e incorpora as preferências dos pacientes e os benefícios, muitas vezes intangíveis;

(b) o uso racional dos medicamentos, por meio das diretrizes da prática clínica, como os protocolos clínicos, porém voltados não como barreira de acesso, mas como instrumento indutor de boas práticas, além da retomada dos critérios de essencialidade;

(c) a necessidade de monitoramento dos dados de gastos e preços de medicamentos, pois há um elevado nível de opacidade na construção dos preços. Isso visa a obtenção de informações críveis e transparentes para desenvolver ações futuras, e pode incluir um sistema para monitorar a dinâmica do mercado e permitir que os compradores relatem aumentos acentuados de preços quando ocorrerem.

(d) a concorrência em mercados não patenteados, onde a maior competição pode proporcionar economia sem perda de benefício para os pacientes, aproximando os preços dos custos marginais de produção e aumentando a penetração de genéricos e biossimilares;

(e) o emprego de estratégias regulatórias, seja de natureza sanitária, de preços e/ou de incorporação de tecnologias; capazes de ser sensíveis às questões das políticas de saúde e de acesso aos medicamentos,

(f) o fomento da negociação de preços, seja por meio de utilização dos mecanismos previstos no acordo TRIPS, preços de referências internacionais mais baixos e, mais recentemente, como, por exemplo, pelas estratégias de compartilhamento de riscos, que precisa otimizar a utilização de contratos de incorporação gerenciada, ainda muito recente no país;

(g) o uso de incentivos direcionados ao desenvolvimento produtivo, como as PDP, atendendo às necessidades de saúde, reduzindo a vulnerabilidade sanitária, fortalecendo o setor industrial nacional e vinculado às melhorias nas condições de acesso ao financiamento público de P&D;

- (h) a revisão das políticas de medicamentos órfãos para direcionar mais de perto às áreas de necessidades não atendidas, pois o número de medicamentos e indicações disponíveis para o tratamento de doenças raras tem aumentado ao longo do tempo, que inegavelmente tem sido positivo para os pacientes;
- (i) o fortalecimento da base de informações para reforçar os debates sobre políticas públicas, com o envolvimento da sociedade, e isso implica que os financiadores também precisam de informações prospectivas para se preparar para o impacto dos tratamentos futuros em sistemas e custos, particularmente tratamentos transformadores com altos custos e impacto nos orçamentos;
- (j) o aperfeiçoamento das atividades de rastreamento de horizonte terapêutico, com possível estratégia de cooperação para se preparar melhor para lançamentos de mercado, prospecção e de adoção de novas tecnologias.

Além das questões acima assinaladas, alguns outros pontos também são elencados, tais como:

- Explorar incentivos alternativos para Pesquisa e Desenvolvimento que atendam às necessidades de saúde não atendidas. Isso é particularmente necessário para combater a resistência antimicrobiana e as doenças raras. Além disso, outro ponto a ser destacado, no qual a P&D precisa estar atenta, refere-se ao desabastecimento de medicamentos, onde determinantes globais e locais têm proporcionado esse tipo de problema.
- Buscar garantir o valor terapêutico dos medicamentos dispendidos. Certamente a retomada da discussão sobre essencialidade, poderia levar à redução da possibilidade de ocorrência de gastos com itens de baixo valor terapêutico, corroborando com as estratégias de uso racional de medicamentos.
- Garantir o acesso a medicamentos nos países em diferentes níveis de desenvolvimento. A maneira mais eficaz de garantir que pacientes em países em diferentes níveis de desenvolvimento possam acessar tratamentos inovadores

ou não pode decorrer de diversas formas, como através da aplicação de preços diferenciados (ou em camadas). Sob esse paradigma, os países mais ricos pagam preços mais altos do que os países mais pobres e as empresas são capazes de obter lucros suficientes em países ricos para fazer mais investimentos em P&D. No entanto, essa situação ainda traz um estado de conforto para a indústria, pois associado a isso, poderiam ser mais bem conhecidos os verdadeiros custos com P&D, custos de produção para se questionar qual o porquê da existência de medicamentos cada vez mais caros.

- Suportar sistemas baseados em regras mais transparentes para a sociedade poder ter acesso a informações mais seguras e fidedignas. Isso pode ser considerada uma concepção de controle social, na qual a sociedade é subsidiada por uma informação capaz de promover e construir a capacidade crítica para a apropriação da informação em saúde, ou seja, algo que fortalece a consciência civil. Isso por gerar mais qualidade e efetividade nos importantes debates a serem promovidos com a sociedade, envolvendo-a nas escolhas complexas no setor da saúde.
- Promover a concorrência nos mercados de medicamentos sob patentes ou não, que melhoraria a eficiência dos gastos farmacêuticos e incentivaria a inovação. A concorrência sob patente nem sempre é possível, mesmo onde existem várias terapias para a mesma indicação, mas poderia ser facilitada com políticas apropriadas de compras e pagamento.

Olhando para o futuro

Ainda que estejam presentes no horizonte do cenário farmacêutico tanto os medicamentos sintéticos quanto os biológicos, sem dúvida, são perceptíveis as transformações oriundas da inovação tecnológica neste setor. A personalização da terapia que envolve, dentre muitos, a medicina de precisão, os big dados, a

farmacogenética e a farmacogenômica já são exemplos dos desafios presentes e futuros que certamente terão reflexos no SUS e no acesso aos medicamentos.

O ambiente está mudando rapidamente em torno do desenvolvimento clínico e da comercialização de medicamentos, e as empresas inovadoras, como as biofarmacêuticas, estão operando em um mercado altamente dinâmico. O instituto IQVIA listou, a partir de uma consultoria com especialistas, algumas tendências centrais sobre mudanças no arranjo da inovação, com possíveis impactos no setor farmacêutico. Essas transformações já estão influenciando aspectos de desenho, duração e sucesso dos ensaios clínicos e lançamentos de novos produtos nos mercados farmacêuticos, com implicações importantes para as empresas farmacêuticas, os pagadores e os pacientes. Além disso, o ambiente comercial está cada vez mais sob pressão relacionada ao alto nível de gastos em saúde existentes na maioria das economias, tanto para países com maior escassez econômica quanto para os de maior renda (IQVIA, 2019b). Essas tendências são:

- 1. Utilização de tecnologias móveis e da saúde digital** – as tecnologias da informação e comunicação (TIC) tem ganhado espaços no setor da saúde. Ainda são recentes e exigirão investimentos significativos para oferecer todo o seu potencial. A adoção de novas tecnologias que envolvem a utilização de *softwares* ou aplicativos que agregam aspectos do cuidado em saúde (prescrições e terapias digitais) pelo celular, auxiliando o processo da saúde, desde a prevenção até o tratamento de determinadas doenças, são ainda inovadoras e promissoras. Isso trará desafios para os órgãos reguladores, ainda mais pelas premissas inerentes à regulação sanitária, que envolve os clássicos elementos de segurança e eficácia.
- 2. Estudos com maior foco nos resultados relatados por pacientes** – buscar associar cada vez mais as evidências do mundo real, ou incluir resultados relatados pelos paciente nas avaliações de medicamentos em testes clínicos, que podem agregar estudos, como aqueles oriundos dos contratos de

compartilhamento de riscos, poderão subsidiar as decisões clínicas em andamento, servir como objetivos secundários e acelerar os tempos de testes e trazer consequências na incorporação de novas tecnologias.

3. **Emprego de fonte de dados reais (evidências reais)** – estão aumentando exponencialmente em volume e complexidade, mas seu uso requer investimentos ainda significativos, apesar da OCDE alertar que não substituirão os estudos robustos de evidência, como os ensaios clínicos randomizados. Isso pode acelerar os ensaios, auxiliando na seleção das pesquisas e de seus locais, bem como ajudar a otimizar o desenho do ensaio, incluindo ensaios com o tamanho certo para o efeito do tratamento e habilitar novos modelos de ensaio. Cabe lembrar que essa estratégia está presente nos modelos de partilha de risco.
4. **Utilização da inteligência artificial e da aprendizagem de máquina** – são ferramentas que envolvem o emprego de algoritmos, robótica, redes neurais e ciência de dados (*big data*), que permitem que um software tenha propriedades de inteligência que se comparam as de um ser humano, entre elas o aprendizado com mínima interferência humana (Mesquita, 2017). Essas novas tecnologias, segundo o Instituto IQVIA, poderão ter consequências no campo da saúde, na predição de doenças, etc. já com aplicações no campo da medicina diagnóstica. Essas ferramentas também identificarão novas hipóteses clínicas para testes, que poderão reduzir os riscos do projeto e promover maior agilidade quanto ao registro e ao protocolo de pesquisas clínicas, identificando pacientes prontos para o protocolo, e ajudarão a restringir as populações de pacientes em teste a subgrupos predefinidos (ou seja, medicina de precisão). Ela também permitirá projetos adaptáveis que levam a aprovação anterior com amostras menores de pacientes.
5. **Mudanças nos tipos de medicamentos em teste** – incluem o desenvolvimento de terapias direcionadas e a bioterapêutica de próxima geração, que de acordo

com o Instituto IQVIA melhorará, em geral, as taxas de eficácia e sucesso nos tratamentos. Como muitas dessas terapias têm durações mais curtas de tratamento, e algumas mostram resultados curativos, espera-se que os preços sejam bastante elevados, assim como a preocupação dos financiadores com os custos gerais.

6. **Aumento da disponibilidade e facilidade de testes de biomarcadores** - a expansão da revolução genômica agora está impulsionando o desenvolvimento de mais medicamentos informados por testes de biomarcadores, o que resulta em experimentos e desenvolvimento otimizados na presença de *pools* pré-selecionados de pacientes. Biomarcadores continuam a ser descobertos, tanto no resultado da descoberta de medicamentos quanto por meio de outras pesquisas. São considerados essenciais para o foco de pesquisa de toda uma gama de empresas inovadoras no campo farmacêutico, tendo na oncologia uma importante área de atuação.
7. **Mudanças no cenário regulatório** - a introdução dos medicamentos biossimilares, que precisam ser incentivados, além da utilização de biomarcadores e outros medicamentos de precisão, impulsionarão o uso de novos desenhos e parâmetros de teste e fornecerão meios para aprovações aceleradas de medicamentos. Também pode minimizar a carga de trabalho através do uso de monitoramento com base em risco, registros eletrônicos e assinaturas eletrônicas e apressar as aprovações de medicamentos, aumentando o uso de dados do mundo real para acelerar o desenvolvimento de medicamentos, especialmente os que buscam uma indicação de necessidade médica não atendida. Embora algumas dessas abordagens exijam um nível básico de competência, as empresas mais emergentes estão buscando flexibilidade regulatória para levar seus medicamentos ao mercado.

As firmas com maior sucesso nos próximos anos, segundo o IQVIA (IQVIA, 2019b, 2019a, 2019c), serão aquelas que tirarem o máximo proveito de três fatores-chave:

uso de dados e análises (informação estratégica), adoção de novas tecnologias e necessidade crítica de empregar modelos de negócios flexíveis. Aquelas empresas que encontrarem a melhor combinação desses fatores alinhadas aos ativos que possuem em desenvolvimento e às capacidades que possuem em suas linhas de produção terão importância no cenário econômico. De alguma forma, o setor público precisa considerar esses elementos de forma a compreender o seu entorno e quais os possíveis reflexos para a área pública.

Inegavelmente, uma das prioridades no preparo para o futuro consiste na convergência dos esforços de regulamentação sanitária, possibilitando assim iniciativas conjuntas, critérios globais, autonomia e confiança entre as diferentes agências ou autoridades regulatórias, promovendo o fortalecimento dos sistemas de saúde. Algumas mudanças no cenário de novas tecnologias já precisam estar no horizonte regulatório.

O setor farmacêutico é conhecido pela intensa base científica e tecnológica, logo, investimentos nos parques de produção e a ampliação da nossa capacidade tecnológica e produtiva, como a já existente na própria Fiocruz, pode reduzir as vulnerabilidades da dependência que cercam esse setor e ser espinha dorsal que assegure a equidade no acesso a medicamentos no Brasil.

Como prática sistemática, desenvolver prospecção para lidar com a agenda de futuro, com enfoque na melhoria do acesso justo aos medicamentos, independentemente de qual horizonte temporal, requer a decodificação de estratégias com o envolvimento de diversos segmentos/atores interessados para o enfrentamento do que vem pela frente. Assim, as estratégias de cooperação e estruturação de mecanismos institucionais são esforços para garantir efetividade para lidar com a agenda futura.

A despeito da inegável relevância da inovação em saúde, conhecida como um dos elementos também propulsores do capitalismo, o Brasil tem tido muitos desafios para reduzir sua dependência de conhecimento tecnológico. Apesar do

termo inovação ser muito usado, ainda precisa atender a uma necessidade de saúde substantiva (não trivial) anteriormente não atendida ou inadequadamente atendida, além de oferecer eficácia aprimorada (por exemplo, maior efetividade, toxicidade reduzida, dentre outras) ou outro benefício incremental (por exemplo, uma melhoria substantiva na conveniência do paciente) em relação às alternativas terapêuticas existentes. E mais, considerar os elementos dos elevados preços dos medicamentos.

A inovação em saúde é complexa, com inúmeras contradições das estruturas sociais modernas, marcadas pela consolidação de uma agenda mundial neoliberal com marcante presença da financeirização frente aos desafios de manter os avanços alcançados pelas políticas de bem estar social e pela soberania nacional (Gadelha et al., 2018). Ou, nas palavras de Costa (Costa, 2016, p. 52), que defende uma “inovação na saúde de forma que ela atue para a emancipação, a sustentabilidade e a atribuição de voz ao indivíduo”.

É certo que o foco das inovações para o mercado farmacêutico tem sido na maximização de lucros dos investidores, em detrimento das consequências que isso pode trazer no acesso a medicamentos, na sustentabilidade dos sistemas de saúde e na capacidade de pagamento pelos usuários. Por outro lado, países que se propõem ao acesso universal à saúde, como expressão de direito à cidadania, têm incontáveis desafios de gestão e éticos pela frente.

Referências Bibliográficas

ABBOTT, F. M. Reflections on the Report of the UN Secretary General’s High Level Panel on Access to Medicines. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 2440–2442, 2017.

ADAM, T. et al. Evaluating health systems strengthening interventions in low-income and middle-income countries: are we asking the right questions? *Health Policy and Planning*, [s. l.], v. 27, n. suppl 4, p. iv9–iv19, 2012.

ASPE. *Observations on Trends in Prescription Drug Spending*. 2016. Disponível em: <<https://aspe.hhs.gov/system/files/pdf/187586/Drugspending.pdf>>. Acesso em: 7 set. 2019.

ASSELAH, T.; MARCELLIN, P.; SCHINAZI, R. F. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100% cure? *Liver International*, [s. l.], v. 38, p. 7–13, 2018.

BERMUDEZ, J. Indústria farmacêutica, estado e sociedade: *crítica da política de medicamentos no Brasil*. São Paulo: Editora Hucitec : Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos, 1995.

BERMUDEZ, J. Contemporary challenges on access to medicines: beyond the UNSG High-Level Panel. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 2435–2439, 2017a.

BERMUDEZ, J. A. Z. Acesso a medicamentos: impasse entre a saúde e o comércio! *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 33, n. 9, 2017b. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000900301&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 22 set. 2019.

BERMUDEZ, J. A. Z.; OLIVEIRA, M. A. (orgs). *La Propiedad Intelectual en el Contexto del Acuerdo de la OMC sobre los ADPIC: desafíos para la salud pública*. Rio de Janeiro: ENSP, 2006. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17042s/s17042s.pdf>>. Acesso em: 22 set. 2019.

BERMUDEZ, J. A. Z.; OLIVEIRA, M. A.; CHAVES, G. C. New drugs: who can afford them? *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 32, n. suppl 2, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001400301&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 22 set. 2019.

BERMUDEZ, J. A. Z. et al. *O acordo trips da OMC e a proteção patentária no Brasil: mudanças recentes e implicações para a produção local e o acesso da população aos medicamentos*. Rio de Janeiro: ENSP, 2000.

BERMUDEZ, J. et al. (EDS.). *Acesso a medicamentos: derecho fundamental, papel del estado*. Rio de Janeiro: Fiocruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2004.

BERMUDEZ, J. A. Z. et al. Assistência Farmacêutica nos 30 anos do SUS na perspectiva da integralidade. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 6, p. 1937–1949, 2018.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Centro de Estudos e Debates Estratégicos. *A Revisão da Lei de Patentes*. Inovação em prol da competitividade nacional. Brasília (DF): Câmara dos Deputados, 2013. Disponível em: <<https://www2.camara.leg.br/a-camara/estruturaadm/altosestudios/temas/seminarios/lancamento-patentes-9-10-13/a-revisao-da-lei-de-patentes>> . Acesso em: 22set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. *Portaria no 3.992, de 28 de dezembro de 2017*. Dispõe sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do Sistema Único de Saúde. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria Nº 2.531, de 12 de novembro de 2014*. Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017*. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. [Internet] [acesso em 28 nov. 2019]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html. Acesso em: 22 set. 2019.

BRASIL. Presidência da República. *Lei n. 12401, de 28 abr. 2011*. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2011.

CAETANO, R. et al. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, 2012 a junho de 2016. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 2513–2525, 2017.

CHAVES, G. C.; VIEIRA, M. F.; REIS, R. Acesso a medicamentos e propriedade intelectual no Brasil: reflexões e estratégias da sociedade civil. *Sur. Revista Internacional de Direitos Humanos*, [s. l.], v. 5, n. 8, p. 170–198, 2008.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (ED.). *Para entender a gestão do SUS*. 1ª ed ed. Brasília: CONASS-Conselho Nacional de Secretários de Saúde, 2011.

CORNIDES, J. Human Rights and Intellectual Property.: Conflict or Convergence? *The Journal of World Intellectual Property*, [s. l.], v. 7, n. 2, p. 135–167, 2004.

CORRÊA, M. C. D. V.; RODRIGUES, P. H. A.; CAETANO, R. Os medicamentos como uma questão estratégica para a viabilidade do Sistema Único de Saúde. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 28, n. 1, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312018000100100&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 11 set. 2019.

COSTA, L. S. Saúde, desenvolvimento e inovação. *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 32, n. suppl 2, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001400101&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 12 out. 2018.

DIAS, L. L. dos S.; SANTOS, M. A. B. Dos; PINTO, C. D. B. S. Regulação contemporânea de preços de medicamentos no Brasil – uma análise crítica. *Saúde em Debate*, [s. l.], v. 43, n. 121, p. 543–558, 2019.

DUBOIS, P.; KYLE, M. The Effects of Pharmaceutical Innovation on Cancer Mortality rates. *Toulouse School of Economics*, [s. l.], 2016. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/47163565.pdf>>. Acesso em: 9 set. 2019.

EOM, G.; GROOTENDORST, P.; DUFFIN, J. The case for an essential medicines list for Canada. *Canadian Medical Association Journal*, [s. l.], v. 188, n. 17–18, p. E499–E503, 2016.

FERRARIO, A.; KANAVOS, P. *Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience*, 2013. Disponível em: <http://eprints.lse.ac.uk/50513/1/_Libfile_repository_Content_Ferrario%2C%20A_Ferrario_Managed_%20entry_%20agreements_2013_Ferrario_Managed_%20entry_%20agreements_2013.pdf>. Acesso em: 7 set. 2019.

FERREIRA, A. B. de H. et al. *Novo dicionário Aurélio da língua portuguesa*. 3a. ed., rev.atualizada ed. Curitiba, Brazil: Editora Positivo, 2004.

FIGUEIREDO, T. A. et al. Seleção de medicamentos essenciais e a carga de doença no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 30, n. 11, p. 2344–2356, 2014.

FIGUEIREDO, T. de A.; PEPE, V. L. E. A seleção de medicamentos estratégicos para a produção nacional e a saúde coletiva. *Textos para Discussão* n. 21, dezembro 2016. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2016. 30 p.

GADELHA, C. A. G. et al. *A dinâmica do sistema produtivo da saúde: Inovação e complexo econômico-industrial*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2012.

GADELHA, C. A. G. et al. Transformações e assimetrias tecnológicas globais: estratégia de desenvolvimento e desafios estruturais para o Sistema Único de Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 23, n. 7, p. 2119–2132, 2018.

GADELHA, C. A. G.; BRAGA, P. S. da C. Health and innovation: economic dynamics and Welfare State in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 32, n. suppl 2, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001402002&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 15 set. 2019.

GRAY, A. et al. Essential medicines are still essential. *The Lancet*, [s. l.], v. 386, n. 10004, p. 1601–1603, 2015.

HAUEGEN, R. C. *Risk Sharing Agreements: Acordos de Partilha de Risco e o Sistema Público de Saúde no Brasil - Oportunidades e Desafios*. 2014. 202p. Tese (Doutorado) - UFRJ/IE/ Programa de Políticas Públicas, Estratégias e Desenvolvimento, Rio de Janeiro, 2014.

HOGERZEIL, H. V. The concept of essential medicines: lessons for rich countries. *BMJ*, [s. l.], v. 329, n. 7475, p. 1169–1172, 2004.

IQVIA INSTITUTE FOR HUMAN DATA SCIENCE. *Medicine Use and Spending in the U.S.: A Review of 2018 and Outlook to 2023*. New Jersey, Estados Unidos. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2018-and-outlook-to-2023>>. Acesso em: 10 set. 2019a.

IQVIA INSTITUTE FOR HUMAN DATA SCIENCE. *Emerging Biopharma's Contribution to Innovation: Assessing the Impact*. New Jersey, Estados Unidos. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/emerging-biopharmas-contribution-to-innovation>>. Acesso em: 10 set. 2019b.

IQVIA INSTITUTE FOR HUMAN DATA SCIENCE. *The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023: Forecasts and Areas to Watch*. New Jersey, Estados Unidos. Disponível em: <<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicine-in-2019-and-outlook-to-2023>>. Acesso em: 10 set. 2019c.

KANAVOS, P. Financing Pharmaceuticals in Transition Economies. *Croatian Medical Journal*, [s. l.], v. 40, p. 244–59, 1999.

LOPES, S. G. P. *Demandas de avaliação por medicamentos apresentadas à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: uma análise das contribuições às consultas públicas realizadas entre 2012 a 2017*. 2019. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - Fiocruz, Rio de Janeiro, 2019.

LUO, J.; SARPATWARI, A.; KESSELHEIM, A. S. Regulatory Solutions to the Problem of High Generic Drug Costs. *Open Forum Infectious Diseases*, [s. l.], v. 2, n. 4, p. ofv179, 2015.

MAGARINOS-TORRES, R. et al. Medicamentos essenciais e processo de seleção em práticas de gestão da Assistência Farmacêutica em estados e municípios brasileiros. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 3859–3868, 2014.

MANIADAKIS, N. et al. Comprehensive taxonomy and worldwide trends in pharmaceutical policies in relation to country income status. *BMC Health Services Research*, [s. l.], v. 17, n. 1, 2017. Disponível em: <<http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-017-2304-2>>. Acesso em: 5 fev. 2018.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 2297–2305, 2010.

MENSAH, G. A. et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circulation Research*, [s. l.], v. 120, n. 2, p. 366–380, 2017.

MESQUITA, C. T. Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiology - A Change of Paradigm. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, [s. l.], 2017. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2359-4802.20170027>>. Acesso em: 31 out. 2019.

MILLER, R. G. et al. Improvements in the Life Expectancy of Type 1 *Diabetes*: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. *Diabetes*, [s. l.], v. 61, n. 11, p. 2987–2992, 2012.

MIZIARA, N. M.; COUTINHO, D. R. Problems in the regulatory policy of the drug market. *Revista de Saúde Pública*, [s. l.], v. 49, n. 0, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102015000100226&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 25 jul. 2018.

OECD. *Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends and Future Challenges*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-expenditure-and-policies_5jm0q1f4cdq7-en>. Acesso em: 22 set. 2019.

OECD. *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*. [s.l.] OECD, 2018. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-innovation-and-access-to-medicines_9789264307391-en>. Acesso em: 16 set. 2019.

OECD. *Health at a Glance: Europe 2018*. [s. l.], 2019.

OLIVEIRA, E. A. De; LABRA, M. E.; BERMUDEZ, J. A produção pública de medicamentos no Brasil: uma visão geral. *Cad. saúde pública*, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 2379–2389, 2006.

OLIVEIRA, M. A. et al. Has the implementation of the TRIPS Agreement in Latin America and the Caribbean produced intellectual property legislation that favours public health? *Bulletin of the World Health Organization*, [s. l.], v. 82, n. 11, p. 815–821, 2004.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. et al. Policy Change and the National Essential Medicines List Development Process in Brazil between 2000 and 2014: Has the Essential Medicine Concept been Abandoned? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, [s. l.], v. 122, n. 4, p. 402–412, 2018.

PASTERNAK, J. Preços de remédios: O céu é o limite? *Einstein* (São Paulo), [s. l.], v. 14, n. 3, p. 11–13, 2016.

PEPE, V. L. E. et al. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 15, n. 5, p. 2405–2414, 2010.

PERSAUD, N. et al. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bulletin of the World Health Organization*, [s. l.], v. 97, n. 6, p. 394- 404C, 2019.

SANTANA, P. K. G. *Impacto orçamentário para o Sistema Único de Saúde da incorporação do infliximabe bioequivalente no tratamento de artrite reumatoide*. 2018. 164p. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

SCHRAMM, J. M. de A. et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 897–908, 2004.

SILVA, M. T. et al. Análise de impacto orçamentário. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [s. l.], v. 26, n. 2, p. 421–424, 2017.

SOAREZ, P. C. D.; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 33, n. 4, 2017. Disponível em: <<http://www>.

scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000400301&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 22 set. 2019.

SUN, E. et al. The Contributions of Improved Therapy and Earlier Detection to Cancer Survival Gains, 1988-2000. *Forum for Health Economics & Policy*, [s. l.], v. 13, n. 2, 2010. Disponível em: <<http://www.degruyter.com/view/j/fhep.2010.13.2/fhep.2010.13.2.1195/fhep.2010.13.2.1195.xml>>. Acesso em: 21 set. 2019.

SUPAKANKUNTI, S. et al. Impact of the World Trade Organization TRIPS agreement on the pharmaceutical industry in Thailand. *Bulletin of the World Health Organization*, [s. l.], v. 79, n. 5, p. 461–470, 2001.

THOEN, E.; BERMUDEZ, J. Compulsory Licenses For Medicines. *Health Affairs*, [s. l.], v. 34, n. 6, p. 1068–1068, 2015.

TACHINARDI, M. H. *Guerra Das Patentes. Conflito Brasil X Eua Sobre Propriedade Intelectual*. Rio de Janeiro: Paz e Terra, 1993.

THE US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *American Patients First: The Trump Administration Blueprint to Lower Drug Prices and Reduce Out-of-Pocket Costs*, Department of Health and Human Services (HHS), 2018. Disponível em: <<https://www.hhs.gov/sites/default/files/AmericanPatientsFirst.pdf>>. Acesso em: 7 set. 2019.

TOBAR, F. *Referenciación internacional sobre políticas de regulación de precios de medicamentos: InformeFinal*, 2011. Disponível em: <<https://www.minsalud.gov.co/Políticas%20Farmaceuticas/Pol%C3%ADtica%20farmac%C3%A9utica/Documentos%20soporte/REFERENCIACION%20INTERNACIONAL%20PRECIOS%20TOBAR.pdf>>. Acesso em: 30 maio. 2019.

UNITED NATIONS. *Promotion and protection of all Human Rights, civil, political, economic, social and cultural rights, including the right to development*. Report of the Special Rapporteur on the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health. Anand Grover. Human Rights, Eleventh Session, United Nations, 2009.

UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME. *Report of the United Nations Secretary-General High-Level Panel on Access to Medicines*. Promoting innovation and access to health technologies. New York: UN, 2016. Disponível em: <<https://static1.squarespace.com/static/562094dee4b0d00c1a3ef761/t/57d9c6ebf5e231b2f02cd3d4/1473890031320/UNSG+HLP+Report+FINAL+12+Sept+2016.pdf>>. Acesso em: 24 fev. 2017.

VASCONCELOS, D. M. M. De et al. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 2609–2614, 2017.

VELÁSQUEZ, G.; MADRID, Y.; QUICK, J. D. *Reforma sanitaria y financiación de los medicamentos*. Ginebra: OMS, 1998.

VELÁSQUEZ, G. El papel del Estado em el financiamiento de los medicamentos. In: Bermudez JAZ, Oliveira MA, Esher A, organizadores. *Acceso a medicamentos: derecho fundamental, papel del Estado*. Rio de Janeiro: ENSP/Fiocruz; 2004. p. 25-40.

VIACAVA, F. et al. Avaliação de Desempenho de Sistemas de Saúde: um modelo de análise (Evaluation of performance of health systems: a model for analysis). *Ciênc. & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 921–934, 2012.

VIANA, A. L. D'Ávila et al. Development policy for the Brazilian health industry and qualification of national public laboratories. *Cadernos de Saúde Pública*, [s. l.], v. 32, n. suppl 2, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016001405003&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 15 set. 2019.

VIEIRA, F. S. Desafios do Estado quanto à incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde. *Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada*.- Brasília: Rio de Janeiro: Ipea, p. 44, 2019.

VIEIRA, L. *Cidadania e globalização*. Rio de Janeiro (RJ): Record, 2002.

WIRTZ, V. J. et al. Essential medicines for universal health coverage. *The Lancet*, [s. l.], 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616315999>>. Acesso em: 9 nov. 2016.

YAMAUTI, S. M. et al. Essencialidade e racionalidade da relação nacional de medicamentos essenciais do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 975–986, 2017.

YU, P.K. China's Innovative Turn and the Changing Pharmaceutical Landscape. *University of the Pacific Law Review*, [s. l.], v. 51, 2019. Disponível em: <<https://ssrn.com/abstract=3437632>>. Acesso em: 22 set. 2019.

Produção de fármacos e medicamentos: situação atual e perspectivas

Jorge Carlos Santos da Costa

Eduardo Chaves Leal

Mario Celso Pagotto

José C. Barros

Norberto Rech

Medicamentos essenciais: polêmicas e convergências

Introdução

Em 2015 a Organização das Nações Unidas apresentou os 17 Objetivos do Desenvolvimento Sustentável - ODS, um chamado universal para a ação contra a pobreza, pela proteção do planeta e garantia da paz e da prosperidade. Os ODS são parte de um documento chamado Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável (ONU, 2015), que dentre os diversos objetivos, preconiza como 3º ODS: assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades, e assim possui as metas apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Metas dos ODS-3.

Número	Meta
3.1	Até 2030, reduzir a taxa de mortalidade materna global para menos de 70 mortes por 100.000 nascidos vivos.
3.2	Até 2030, acabar com as mortes evitáveis de recém-nascidos e crianças menores de 5 anos, com todos os países objetivando reduzir a mortalidade neonatal para pelo menos até 12 por 1.000 nascidos vivos e a mortalidade de crianças menores de 5 anos para pelo menos até 25 por 1.000 nascidos vivos.
3.3	Até 2030, acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis.
3.4	Até 2030, reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis por meio de prevenção e tratamento, e promover a saúde mental e o bem-estar.
3.5	Reforçar a prevenção e o tratamento do abuso de substâncias, incluindo o abuso de drogas entorpecentes e uso nocivo do álcool.
3.6	Até 2020, reduzir pela metade as mortes e os ferimentos globais por acidentes em estradas.
3.7	Até 2030, assegurar o acesso universal aos serviços de saúde sexual e reprodutiva, incluindo o planejamento familiar, informação e educação, bem como a integração da saúde reprodutiva em estratégias e programas nacionais.
3.8	Atingir a cobertura universal de saúde, incluindo a proteção do risco financeiro, o acesso a serviços de saúde essenciais de qualidade e o acesso a medicamentos e vacinas essenciais seguros, eficazes, de qualidade e a preços acessíveis para todos.
3.9	Reduzir substancialmente o número de mortes e doenças por produtos químicos perigosos e por contaminação e poluição do ar, da água e do solo.
3.a	Fortalecer a implementação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco da Organização Mundial de Saúde em todos os países, conforme apropriado.
3.b	Apoiar a pesquisa e o desenvolvimento de vacinas e medicamentos para as doenças transmissíveis e não transmissíveis, que afetam principalmente os países em desenvolvimento, proporcionar o acesso a medicamentos e vacinas essenciais a preços acessíveis, de acordo com a Declaração de Doha sobre o Acordo TRIPS e Saúde Pública, que afirma o direito dos países em desenvolvimento de utilizarem plenamente as disposições do Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS, na sigla em inglês) sobre flexibilidades para proteger a saúde pública e, em particular, proporcionar o acesso a medicamentos para todos.
3.c	Aumentar substancialmente o financiamento da saúde e o recrutamento, desenvolvimento, treinamento e retenção do pessoal de saúde nos países em desenvolvimento, especialmente nos países de menor desenvolvimento relativo e nos pequenos Estados insulares em desenvolvimento.
3.d	Reforçar a capacidade de todos os países, particularmente os países em desenvolvimento, para o alerta precoce, redução de riscos e gerenciamento de riscos nacionais e globais à saúde.

Fonte: ONU, 2015

Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde – OMS (2019) listou as dez principais ameaças à saúde pública a serem enfrentadas em 2019 (Tabela 2). A produção de medicamentos e fármacos tem notável influência no enfrentamento destas questões que serão foco da OMS.

Tabela 2. Principais ameaças de saúde pública em 2019.

Número	Ameaças
1	Poluição do ar e mudanças climáticas
2	Doenças crônicas não transmissíveis
3	Pandemia de influenza
4	Cenários de fragilidade e vulnerabilidade
5	Resistência antimicrobiana
6	Ebola
7	Atenção primária
8	Vacinação
9	Dengue
10	HIV

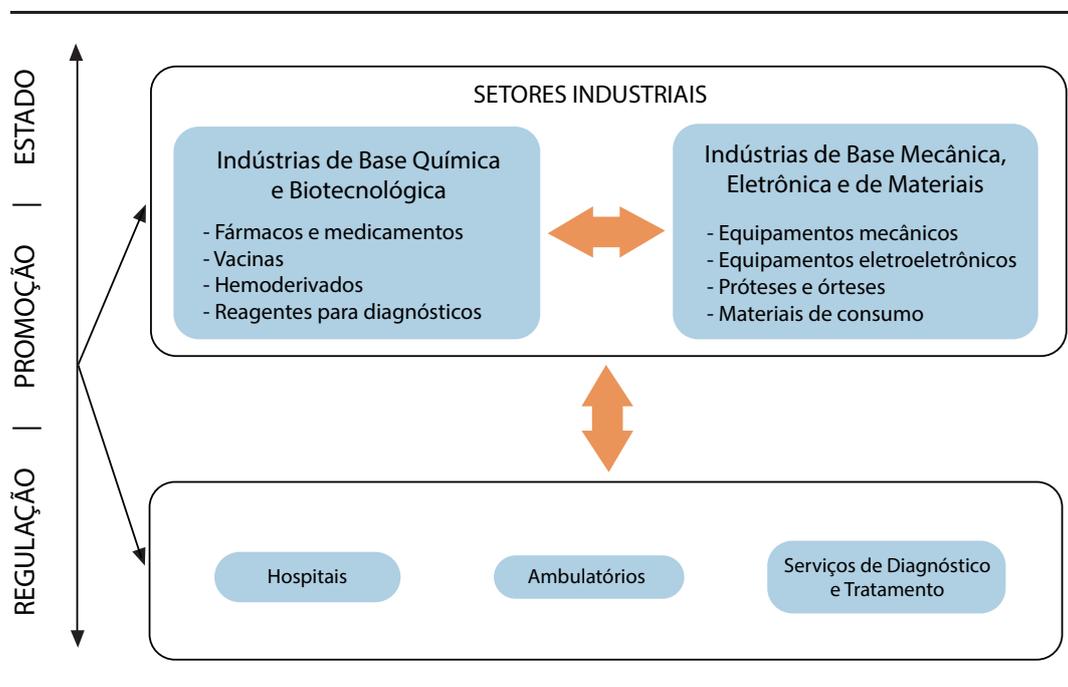
Fonte: OMS, 2019

Em 2017 a presidência da Fundação Oswaldo Cruz instituiu a Estratégia Fiocruz para a Agenda 2030, que incorpora o documento das Nações Unidas ao desenvolvimento estratégico e ao programa de trabalho da Fiocruz em médio e longo prazos, e com o entendimento que parte da determinação social da saúde e de temas conexos, dos estudos sociais de ciências, da ecologia de saberes e da teoria crítica sobre inovação e de modelos de desenvolvimento (FIOCRUZ, 2017).

Dado o número de metas que envolvem o acesso a medicamentos, cumpre que se faça um diagnóstico atual e uma prospecção do setor em 2030.

O Complexo Econômico e Industrial da Saúde - CEIS é um espaço institucional, político, econômico e social no qual se realiza a produção e inovação em saúde, captando sua dinâmica interdependente (Figura 1) (Gadelha & Temporão, 2018). Baseado nesta morfologia do CEIS, este trabalho se concentra nas indústrias de base química e biotecnológicas.

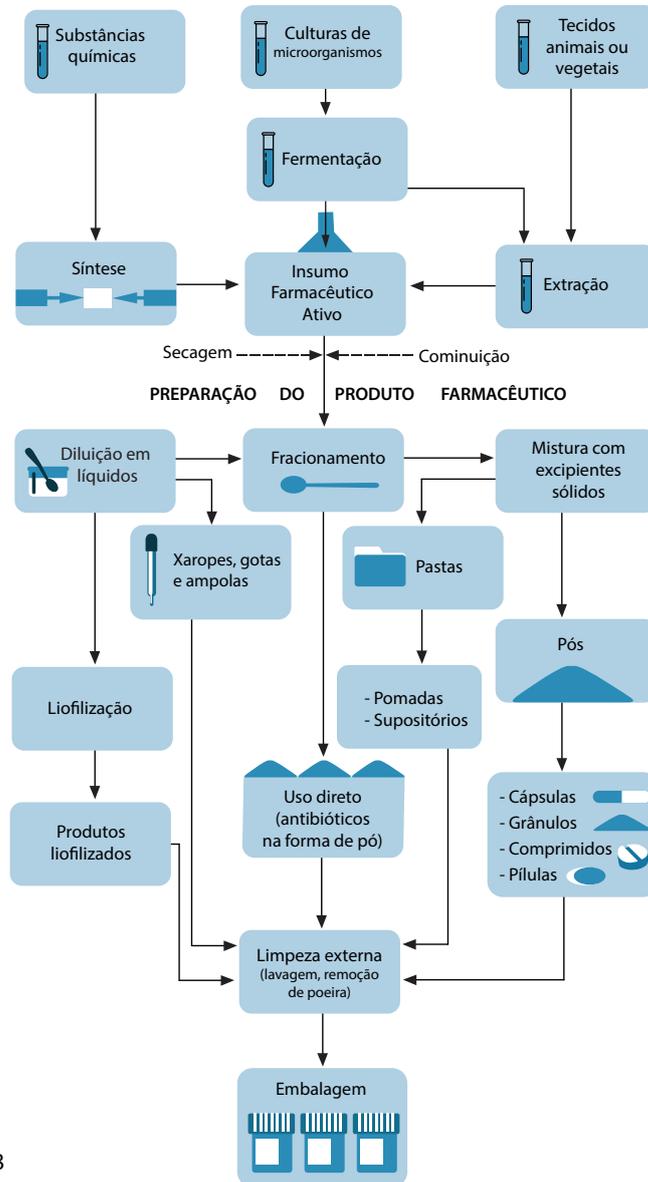
Figura 1. Morfologia do CEIS.



Fonte: Gadelha & Temporão, 2018

O processo de manufatura de produtos farmacêuticos envolve etapas como a produção de Insumos Farmacêuticos Ativos - IFA (fármacos, farmoquímicos, ou princípios ativos) ou de medicamentos acabados (Figura 2).

Figura 2. Processos de produção nas indústrias farmacêutica e farmoquímica.



Fonte: adaptado de TAIT, 1998

A parte superior da figura ilustra as etapas da chamada indústria farmoquímica, ou seja, a produtora de IFA. Os IFAs podem ser obtidos por três processos: síntese a partir de substâncias químicas, fermentação a partir de cultura de células ou de microorganismos ou extração a partir de tecidos animais ou vegetais. A síntese pode ser realizada em uma ou em várias etapas a partir de materiais de partida, passando por intermediários distantes (*far intermediates*) e pelos intermediários avançados

até alcançar os IFAs. Finalmente, a conjugação de processos pode ocorrer, dando origem a semissínteses (Nusim, 2010).

A parte inferior da figura diz respeito aos domínios da formulação e da indústria farmacêutica. Uma vez de posse dos IFAs (produção interna ou compra), a próxima etapa (ou manufatura secundária) é produzir o produto acabado na dosagem desejada para o uso humano, que pode estar sob a forma de cápsulas, comprimidos, cremes, loção, xarope etc. Aproximadamente 70% de todos os medicamentos são produzidos sob a forma de comprimidos, que devem possuir certa forma e tamanho, ser estáveis à deterioração/decomposição e ainda assim se dissolverem no estômago.

Etapas comuns no desenvolvimento de comprimidos envolvem geralmente fracionamento, mistura de IFAs com excipientes (ingredientes não ativos), granulação para aumentar o tamanho de partícula e permitir fluidização e compressibilidade, compressão via seca ou úmida, e revestimento (Burling & Shah, 1997). Outros processos farmacêuticos podem ser realizados dependendo do produto final.

Baseado na morfologia do CEIS, este trabalho se concentra nas indústrias de base química e biotecnológicas, mais especificamente nas produtoras de fármacos e medicamentos, sintéticos e biológicos, analisando a situação atual e a perspectiva para 2030. O trabalho será então dividido em três partes: medicamentos, insumos farmacêuticos ativos e biológicos, e cada parte será subdividida em situação atual e perspectivas para 2030.

Produção de medicamentos - situação atual

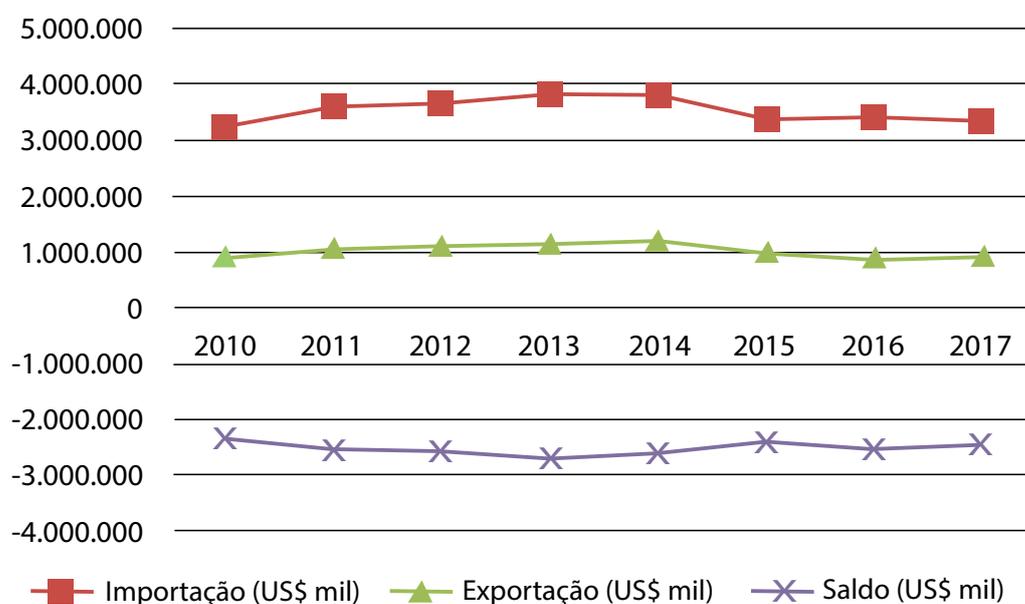
Segundo dados apresentados pela Anvisa (2018), o mercado brasileiro de medicamentos movimentou R\$ 69,5 bilhões em 2017, o que representou um aumento de 9,4% em relação ao mesmo período do ano anterior (Anvisa, 2018)¹.

¹ Neste trabalho, optou-se por utilizar os dados de tamanho do mercado divulgados pela Anvisa; sabe-se porém que há dados diferentes compilados por outras instituições.

Em dados divulgados pela Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA, 2018), também relativos ao ano de 2017, o mercado farmacêutico brasileiro movimentou R\$ 77 bilhões, sendo que o varejo farmacêutico foi responsável por 69% deste mercado. Segundo a mesma fonte, as aquisições institucionais responderam por 31% do mercado, com destaque para o fato de que mais da metade destas aquisições foram governamentais. No que se refere às compras públicas, os dados apresentados pela Interfarma (2018) informam que as aquisições do setor público sofreram redução de 9% em 2017. De toda forma, o Brasil representa, portanto, 2% do mercado mundial, sendo o 8º em faturamento no mundo e o primeiro na América Latina (SINDUSFARMA, 2018).

Entretanto, apesar do tamanho do mercado, a exportação de medicamentos em 2017 foi de US\$ 906 milhões e a importação de US\$ 3,3 bilhões, contemplando um déficit de US\$ 2,4 bilhões, correspondendo a uma queda de 3,5% em relação a 2016. A Figura 5 ilustra o movimento de importações, exportações e o saldo da balança comercial de medicamentos entre 2010 e 2017 (ABIFINA, 2019).

Figura 3. Evolução do saldo comercial na área de medicamentos.



Fonte: elaboração própria a partir de dados de ABIFINA, 2019

Segundo definição da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED (Anvisa, 2018), cuja Secretaria Executiva é de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), existem diversos tipos de produtos farmacêuticos - biológicos, específicos, genéricos, novos e similares - assim definidos (Tabela 3).

Tabela 3. Definições de produtos farmacêuticos.

Produto	Definição
Biológico	São moléculas complexas de alto peso molecular, obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, a produtos químicos ou à seleção forçada.
Específico	São produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, não enquadrados nas categorias de medicamento novo, genérico, similar, biológico, fitoterápico ou notificado e cuja (s) substância (s) ativa (s), independente da natureza ou origem, não é passível de ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador.
Genérico	Contém o mesmo princípio ativo, na mesma dose e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via e com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, apresentando eficácia e segurança equivalentes a do medicamento de referência podendo, com este, ser intercambiável. A intercambialidade, ou seja, a segura substituição do medicamento de referência pelo seu genérico, é assegurada por testes de equivalência terapêutica, que incluem comparação <i>in vitro</i> , através dos estudos de equivalência farmacêutica e <i>in vivo</i> , com os estudos de bioequivalência apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Os medicamentos genéricos podem ser identificados pela tarja amarela, na qual se lê “Medicamento Genérico”. Além disso, deve constar na embalagem a frase “Medicamento Genérico Lei nº 9.787/99”. Como os genéricos não têm marca, o que se lê na embalagem é o princípio ativo do medicamento.
Novo	Utilizado para se referir a medicamentos novos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, associados ou não. Quando se utiliza o termo “medicamento novo” sem outro complemento não se está referindo, portanto, a produtos biológicos, fitoterápicos, homeopáticos, medicamentos ditos “específicos”, medicamentos isentos de registro, e nem tampouco a cópias (genéricos e similares).
Similar	É aquele que contém o mesmo ou os mesmos princípios ativos, apresenta mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia e indicação terapêutica, e que é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária, podendo diferir somente em características relativas a tamanho e forma do produto, prazo de validade, embalagem, rotulagem, excipientes e veículo, devendo sempre ser identificado por nome comercial ou marca.

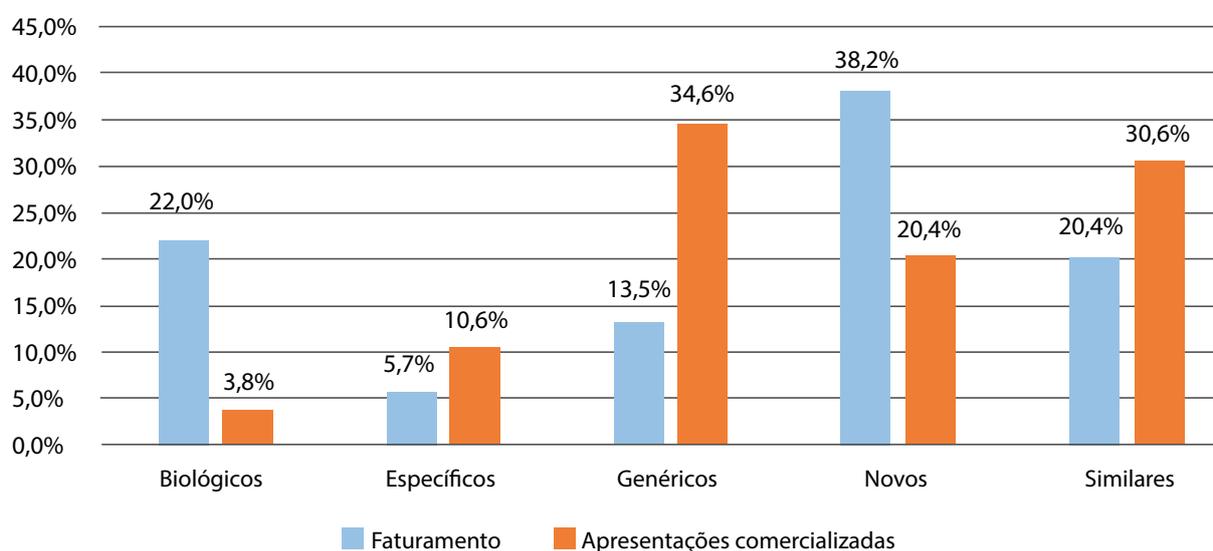
Fonte: Anvisa, 2018

O total comercializado no Brasil em 2017 foi de 6.587 diferentes produtos farmacêuticos, com 12.805 tipos de apresentações e representando mais de 4,4 bilhões de caixas de medicamentos vendidas.

Dos produtos supracitados, merecem destaque os medicamentos novos, que correspondem ao maior percentual de receita (38,2%) com tendência de queda nos últimos anos, os medicamentos genéricos, que correspondem ao maior número de

apresentações comercializadas (34,6%), porém com faturamento consideravelmente inferior aos novos, e finalmente os medicamentos biológicos, que representam apenas 3,8% das apresentações comercializadas, mas respondem por 22,2% do faturamento com tendência de alta, ilustrando assim o alto valor agregado desta classe de medicamentos (Figura 4) (Anvisa, 2018).

Figura 4. Percentual de faturamento e quantidade comercializada segundo tipo de produto.



Fonte: Anvisa, 2018

A indústria farmacêutica brasileira gerou, em 2016, 97.228 mil empregos diretos, sendo 1.759 empregados em empresas de preparações farmacêuticas, 9.375 nas empresas de fabricação de medicamentos para uso veterinário, 86.094 nas empresas de medicamentos para uso humano (SINDUSFARMA, 2018).

Em relação às classes terapêuticas, foi observado que os produtos de maior faturamento foram os antineoplásicos e imunomoduladores - mesmo representando apenas 0,4% do total de apresentações, os direcionados ao sistema nervoso central, os anti-infecciosos em geral, e os direcionados ao sistema digestivo e metabolismo.

A Tabela 4, por sua vez relaciona os medicamentos com maior faturamento. Pode-se observar que os dois de maior faturamento são os anticorpos monoclonais trastuzumabe e adalimumabe, enquanto outros anticorpos monoclonais e as vacinas pneumocócica 10-valente e a de *Influenza* trivalente completam a lista.

Tabela 4. Faturamento das vinte substâncias e associações mais comercializadas.

Número	Medicamento	Faturamento (F) em milhões de reais
1	Trastuzumabe	> 500
2	Adalimumabe	
3	Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)	
4	Infliximabe	
5	Vacina influenza trivalente (fragmentada, inativada)	
6	Cloreto de sódio	
7	Bevacizumabe	
8	Toxina botulínica A	
9	Ibuprofeno	
10	Rituximabe	250 < F < 500
11	Citrato de orfenadrina; cafeína, dipirona monoidratada	
12	Levotiroxina sódica	
13	Fator VIII de coagulação	
14	Rosuvastatina cálcica	
15	Losartana potássica	
16	Oxalato de escitalopram	
17	Cloridrato de metformina	
18	Etanercepte	
19	Colecalciferol	
20	Enoxaparina sódica	

Fonte: Anvisa, 2018

Em termos de absorção de inovações do setor pelo mercado, pode-se relacionar o faturamento à idade dos insumos farmacêuticos ativos (baseada na data de aprovação). Neste caso fica claro que substâncias de mais de 11 anos são a maior

parte das vendidas. Além disso, evidencia-se que as moléculas mais novas, ou seja, com idade menor que seis anos, são apenas 2%, mas representam 7% do faturamento (Anvisa, 2018).

As maiores empresas farmacêuticas mundiais, de acordo com as vendas de medicamentos de prescrição, podem ser vistas na Tabela 5 acompanhadas de projeção das vendas para 2024 (EVALUATEPHARMA, 2019), e neste caso a Pfizer aparece como primeira colocada seguida de perto pela Novartis.

Tabela 5. Maiores grupos farmacêuticos no mundo de acordo com as vendas de medicamentos de prescrição (2018-2024).

Número	Empresa	Vendas mundiais de medicamentos de prescrição (US\$ bilhões)		
		2018	2024	CAGR*
1	Pfizer	45,3	51,2	+2.1%
2	Novartis	43,5	49,8	+2.3%
3	Roche	44,6	46,7	+0.8%
4	Johnson & Johnson	38,8	45,8	+2.8%
5	Merck & Co	37,4	42,5	+2.2%
6	Sanofi	35,1	40,7	+2.5%
7	GlaxoSmithKline	30,6	38,7	+4.0%
8	AbbVie	32,1	35,0	+1.4%
9	Takeda	17,4	32,3	+10.8%
10	AstraZeneca	20,7	32,2	+7.7%
11	Total Top 10	345,4	414,8	+3.1%
12	Outras	482,3	766,0	+8.0%
13	Total	827,8	1.180,8	+6.1%

Fonte: EVALUATEPHARMA, 2019

(*): Taxa de crescimento anual composta

Por sua vez, o mercado farmacêutico brasileiro é composto em sua maioria por grandes empresas com faturamento superior a R\$ 300 milhões, sendo que as 20 maiores em faturamento podem ser visualizadas na Tabela 6. O maior grupo é Sanofi/Medley/Genzyme, seguido por EMS/Sigma/Legrand/Nova Química/Germed e Sandoz/Novartis/Alcon. Merecem destaque ainda a Fundação Oswaldo Cruz e o Instituto Butantan. Considerando apenas o segmento de genéricos, EMS aparece como o maior grupo seguido por Prati Donaduzzi e então Eurofarma (Anvisa, 2018).

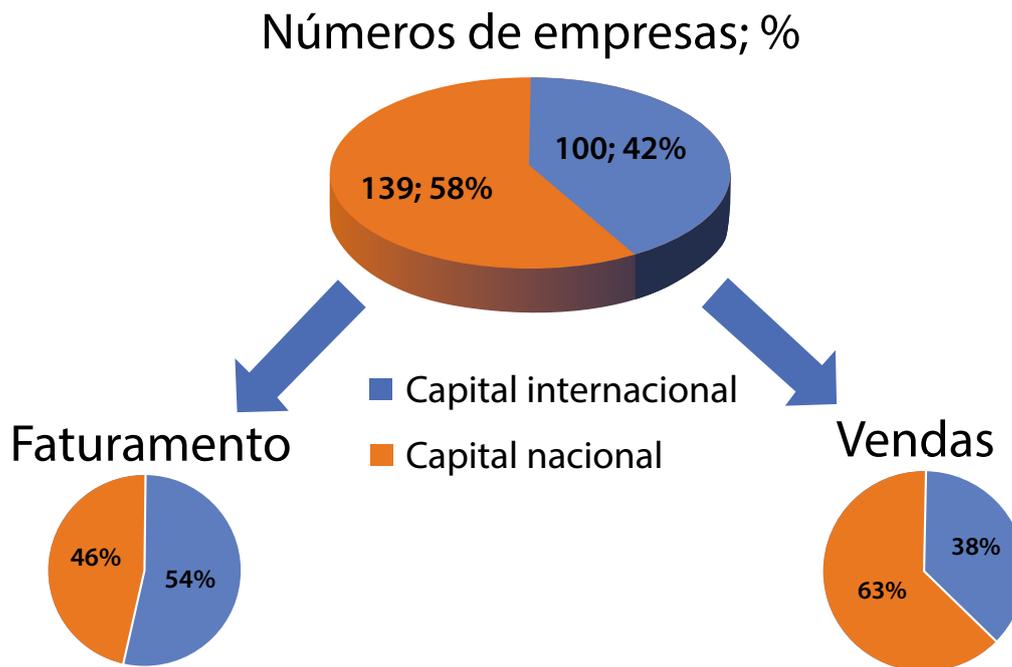
Tabela 6. Maiores grupos farmacêuticos instalados no Brasil com base nos faturamentos.

Número	Grupo/Empresa	Faturamento (F) em bilhões de reais
1	Grupo Sanofi/Medley/Genzyme	≥ 3
2	Grupo EMS (EMS/Sigma/Legrand/Nova Química/Germed)	
3	Grupo Sandoz/Novartis/Alcon	
4	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	
5	Grupo Aché/Biosintética	
6	Grupo Hypermarcas (Hypermarcas/Luper/Neo Química/Brainfarma/Neolatina/Cosmed/Mantecorp)	
7	Grupo Eurofarma/Momenta	2 ≤ F ≤ 3
8	Fundação Oswaldo Cruz	
9	Grupo Pfizer/Wyeth	
10	Grupo Johnson & Johnson/Janssen-Cilag	
11	Grupo MSD/Schering Plough	
12	Grupo Glaxo/Stiefel	1 ≤ F ≤ 2
13	Bayer S.A.	
14	Astrazeneca do Brasil LTDA	
15	Grupo Takeda/Multilab	
16	Libbs Farmacêutica LTDA	
17	Abbvie Farmacêutica LTDA	
18	Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica LTDA	
19	Instituto Butantan	
20	Merck S.A.	

Fonte: Anvisa, 2018

Comparando as empresas em território nacional cujos preços se encontram registrados na CEMED, pode-se perceber que há predominância de empresas farmacêuticas de capital nacional. Além disso, observa-se que as empresas de capital nacional são responsáveis pela maioria das vendas. Entretanto, as empresas de capital internacional são responsáveis pela maior porcentagem do faturamento. Ou seja, as empresas farmacêuticas nacionais, embora mais numerosas e responsáveis pelas maiores vendas, oferecem produtos de menor valor agregado quando comparados aos produtos oferecidos pelas empresas de capital internacional (Figura 5) (SINDUSFARMA, 2017).

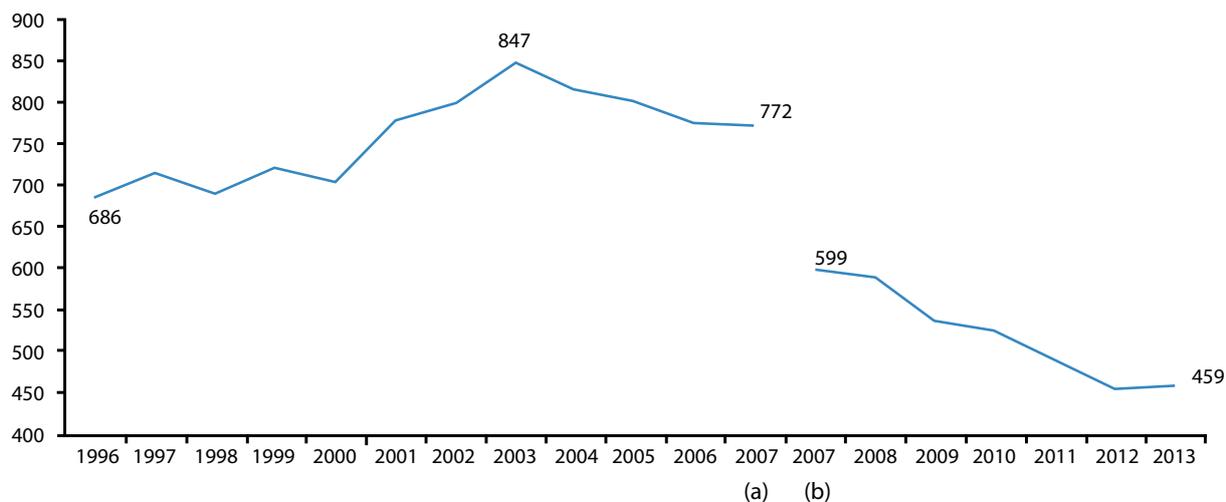
Figura 5. Número de empresas, faturamento e vendas segundo origem do capital.



Fonte: elaboração própria com base em SINDUSFARMA, 2017

A expansão do setor farmacêutico no Brasil, tomando como base a Pesquisa Industrial Anual - PIA do IBGE, mostra duas etapas: a primeira de 1996 a 2003 foi um momento de expansão do setor, atribuído ao estabelecimento do setor de genéricos e à modernização do quadro regulatório que abriu caminho ao desenvolvimento de empresas de capital nacional. Por outro lado, a partir de 2003, observou-se a consolidação do setor, com concentração, melhoria na qualidade de produtos e busca por economias de escala e de escopo, incentivadas, por exemplo, pela atuação do BNDES e por estratégias de grupos multinacionais, que frente ao ambiente econômico mais competitivo reformularam/fecharam linhas de produção e passaram a realizar importação de medicamentos prontos. A Figura 6 ilustra ambos os momentos de crescimento e consolidação, ressaltando-se que a descontinuidade do gráfico deve-se à mudança na classificação de atividades econômicas em 2007 de CNAE 1.0 para 2.0 (Novais, Quintão e Cagnin, 2016).

Figura 6. Número de empresas do setor farmacêutico e farmoquímico de 1996 a 2013.



(a) e (b) se referem à mudança na classificação de atividades econômicas no ano de 2007, da CNAE 1.0 para CNAE 2.0

Fonte: IBGE, *apud* Novais, Quintão e Cagnin, 2016

A indústria farmacêutica mundial passa por transformações estruturais importantes. Pela ótica da demanda, observa-se um envelhecimento populacional que ocorre de maneira acelerada nos países emergentes e implica na alteração dos perfis epidemiológicos dos países, na expansão da renda de grupos sociais de menor poder aquisitivo e na necessidade de controle dos gastos públicos sem o comprometimento do acesso e da qualidade do atendimento de saúde. Por outro lado, pela ótica da oferta, observam-se mudanças na regulamentação de mercados nacionais, no avanço tecnológico (sobretudo biotecnologia) e nas estratégias empresariais em busca de competências, acesso a mercados ou economias de escala, e assim muitas fusões e aquisições são realizadas (IEDI, 2016).

Há diversos estudos sobre a inovação nas empresas farmacêuticas nacionais ou mesmo a comparação entre trajetórias das indústrias farmacêuticas brasileira e indiana (Françoso & Strachman, 2013; Franculino & Gomes, 2017; Guennif & Ramani, 2012; Hasenclever & Paranhos, 2014). Alguns dos estudos incluem, entretanto, as farmacêuticas verticalizadas, ou seja, as que também são farmoquímicas na comparação, e assim concluem que embora as farmacêuticas indianas possuam tamanho comparável ao das brasileiras atuam em segmentos de maior conteúdo tecnológico, como a produção de IFA e novos medicamentos, além de atuarem desde P&D até a comercialização final. As indianas também estão mais presentes no mercado mundial, o que mostra sua competitividade internacional (Françoso & Strachman, 2013). Mesmo no Brasil, quando uma farmacêutica indiana perde mercado para uma farmacêutica nacional, ela ainda pode estar presente como produtora do IFA (Hasenclever & Paranhos, 2014).

Uma análise recente do perfil inovador das indústrias farmacêuticas em solo brasileiro identificou que o gasto com atividades de P&D ainda é baixo, embora crescente. Além disso, o setor farmacêutico nacional apresenta características muito distintas do padrão identificado na literatura, no qual instituições de pesquisa seriam os principais parceiros e as mais importantes fontes de inovação: no caso brasileiro,

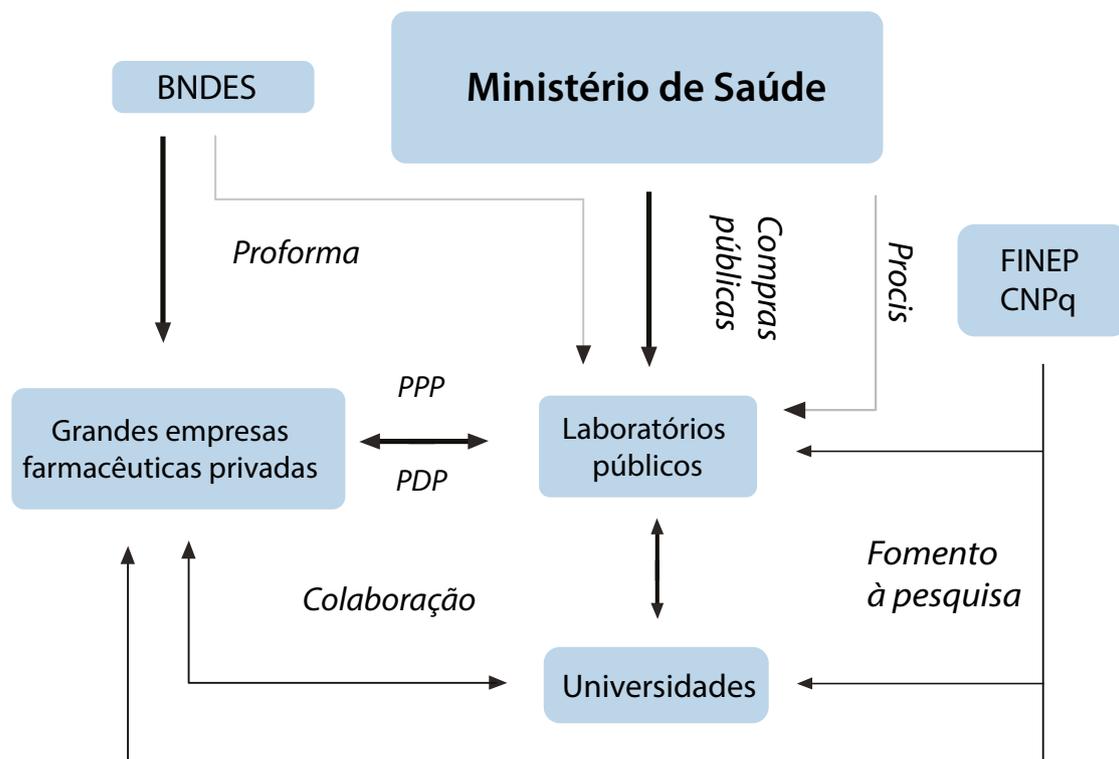
o foco é a produção de medicamentos apenas para cópia e comercialização, e não a busca pela inovação. Este estudo agrupou, assim, seis pontos principais a respeito da inovação na indústria farmacêutica nacional (CGEE, 2017):

- 1) A existência de significativas capacidades em formulação/pesquisa galênica (P&D incremental) e fracas capacidades em P&D de novas moléculas (P&D radical).
- 2) A percepção de que o uso de capacidades externas tem caráter complementar nas atividades de P&D incremental, porém substitutivo nas de P&D radical.
- 3) É visível a modernização da manufatura de medicamentos nas grandes empresas do setor, provavelmente associada a políticas que promoveram boas práticas de laboratório e fabricação e apoiaram a construção de novas instalações.
- 4) As *startups* complementam competências para inovar, especialmente nas etapas iniciais de P&D, e estimulam parcerias entre os atores, aumentando assim a densidade do ecossistema da indústria farmacêutica.
- 5) As grandes empresas apresentam diferentes estratégias em termos de verticalização, aquisição de capacidades para inovação radical, uso de capacidades externas, entrada em biossimilares e internacionalização.
- 6) As grandes empresas apresentam estratégias semelhantes em termos de modernização produtiva e aquisição de capacidades para inovação incremental.

Em linhas gerais, a estrutura de produção e P&D da indústria farmacêutica brasileira está ilustrada na Figura 6 (Sorte Junior, 2012). Neste caso, identificam-se os laboratórios farmacêuticos oficiais - LFO ocupando a parte central da estrutura, com papel na produção de medicamentos que podem ser objeto de compras públicas do Ministério da Saúde. Eles se relacionam a empresas farmacêuticas e farmoquímicas

privadas, via, por exemplo, Parcerias de Desenvolvimento Produtivo - PDP. As instituições BNDES, FINEP e CNPq aparecem como financiadores dos laboratórios públicos e privados. Finalmente, aparecem universidades e centros de pesquisa (ICT), que atuam em parceria com os laboratórios farmacêuticos públicos e privados principalmente por meio de seus Núcleos de Inovação Tecnológica - NIT (Figura 7).

Figura 7. Estrutura de produção e P&D da indústria farmacêutica brasileira.



Fonte: adaptado de SORTE Jr, 2012

Produção de medicamentos - panorama para 2030

Há diversas tendências que podem ser observadas no setor de medicamentos sintéticos em 2030, algumas das quais abordadas a seguir.

No caso das empresas farmacêuticas nacionais, poderá ser observada uma migração de produtos mais simples tecnologicamente e baratos, tais como genéricos,

para produtos mais inovadores e caros, tais como oncológicos e biológicos (Collucci, 2019). Além disso, já é observada e pode ser mantida a expansão das empresas farmacêuticas nacionais com ampliação de portfólio e de unidades produtivas como ocorre em 2019 com EMS, Sandoz ou o Grupo Cimed (Panorama Farmacêutico, 2019; Vargas *et al.*, 2013).

Por sua vez, no caso das empresas farmacêuticas multinacionais, o fechamento de fábricas das empresas Eli Lilly e Roche no país pode indicar que o país está perdendo competitividade. A estrutura de custos e o nível de regras maior para estas empresas pode indicar tendência à concentração em países que ofereçam melhores condições de incentivos fiscais, infraestrutura e mão de obra qualificada, tais como Espanha, Portugal e Costa Rica (Collucci, 2019).

Fusões e aquisições de concorrentes nacionais ou mesmo de empresas da América Latina visando à diferenciação de produtos e à ampliação de portfólio poderão ser observadas. Além disso, processos de internacionalização das empresas nacionais poderão ser intensificados na busca de novos mercados e também para aprimoramento tecnológico (Steiner, 2019). A promoção de vendas pela formação de *joint ventures* entre empresas farmacêuticas nacionais e multinacionais pode também ser observada (Vargas *et al.*, 2013).

A aquisição por empresas farmacêuticas de empresas farmoquímicas, de biotecnologia ou *startups* é um fenômeno já observado no país, tais como a aquisição por Blanver da empresa Cyg ou por Cristália de Hygeia, o que pode se confirmar como tendência.

A inovação em medicamentos de patente expirada, conhecidos como “medicamentos inovados” (Yugue *et al.*, 2018), ou seja, a inovação incremental na parte farmacêutica, poderá ser observada gerando produtos de maior valor agregado. Estas inovações podem ser novas indicações terapêuticas, novos sistemas de liberação (*delivery*), novas rotas de administração, melhoria nos

processos de produção farmacêutica, melhoria nos materiais de partida - tais como excipientes ou combinação de IFAs (Yugue *et al.*, 2018). Com a diminuição no número de novos medicamentos aprovados pelo FDA, o crescimento neste segmento conhecido como “*supergenéricos*” poderá ser observado, já que possuem tempos de desenvolvimento e de aprovação em geral mais curtos que de medicamentos baseados em novas entidades químicas (CPHI, 2019).

O avanço nas tecnologias de comunicação e informação é tendência observada para o setor farmacêutico, tais como uso da tecnologia na nuvem para estocagem e transferência de dados das empresas, oferecendo diminuição dos custos com segurança, que pode ser importante para empresas menores. Além disso, a adoção de Inteligência artificial pode auxiliar na análise de dados em grande volume, propiciar mais rápida tomada de decisão, permitir visualizar e encontrar padrões em conjuntos de dados, eliminar processos repetitivos, reduzir erros humanos (Jardine, 2019).

Um olhar diferenciado sobre o ciclo de vida de produtos farmacêuticos pode também ser tendência nos próximos anos. Tradicionalmente o ciclo de vida de um produto farmacêutico reside em lançamento, crescimento, maturidade, *evergreening* e declínio. Recentemente empresas farmacêuticas multinacionais ofereceram descontos em seus produtos de marca para manter suas parcelas de mercado (*market share*) após a expiração de patentes.

Na parte de regulação, o Brasil participa por intermédio da Anvisa do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano - ICH desde 2016, e gradativamente aumenta seu engajamento e almeja candidatura ao Comitê Gestor da entidade (Anvisa, 2019a).

Esse grupo é o mais relevante fórum de convergência regulatória na área de fármacos, responsável pela produção de guias técnicos que são a principal referência internacional para o desenvolvimento e o registro de medicamentos.

A participação da agência no comitê gestor pode trazer maior sintonia do Brasil com as normas internacionais e abrir espaço para uma inserção competitiva nas cadeias globais de valor, estimulando a agregação de valor à indústria instalada no Brasil e a atração de novos investimentos em tecnologias inovadoras, sempre com o cuidado de preservar a autonomia regulatória da Anvisa, já que não há reconhecimento automático dos registros, apenas convergência de regulamentos.

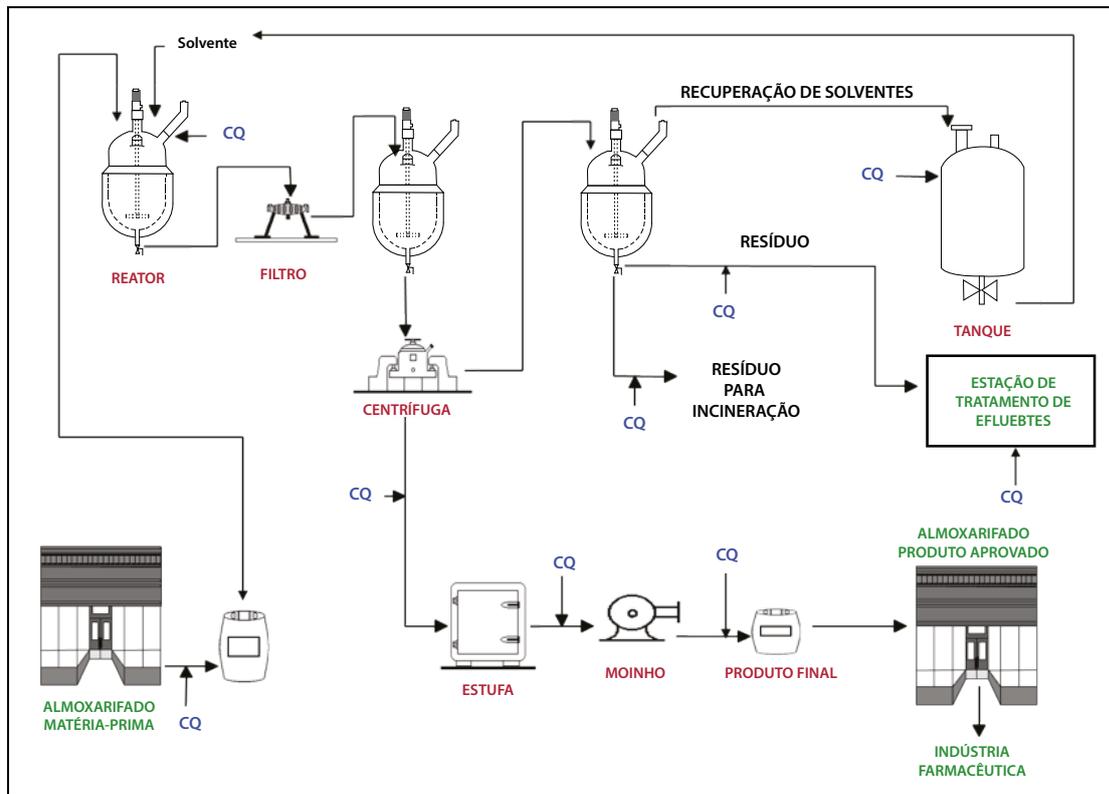
Produção de IFAs - situação atual

Existem notavelmente poucos estudos concentrados exclusivamente na indústria farmoquímica nacional (Arrepiá, Costa e Tabak, 2015; Costa *et al.*, 2014; Mitidieri *et al.*, 2015; Soares *et al.*, 2015), enquanto a maioria dos estudos se concentra na indústria farmacêutica ou trata empresas da área farmoquímica como suas correspondentes farmacêuticas.

A indústria farmoquímica é uma indústria de química fina produtora dos insumos farmacêuticos ativos - IFAs, também conhecidos como farmoquímicos, princípios ativos ou fármacos. Ela estabelece relações para trás com a indústria química e para frente com a indústria farmacêutica.

As empresas da área farmoquímica utilizam processos, normalmente orgânicos, para transformar matérias-primas em insumos farmacêuticos ativos. A Figura 8 ilustra um fluxograma de processo simplificado para uma indústria farmoquímica.

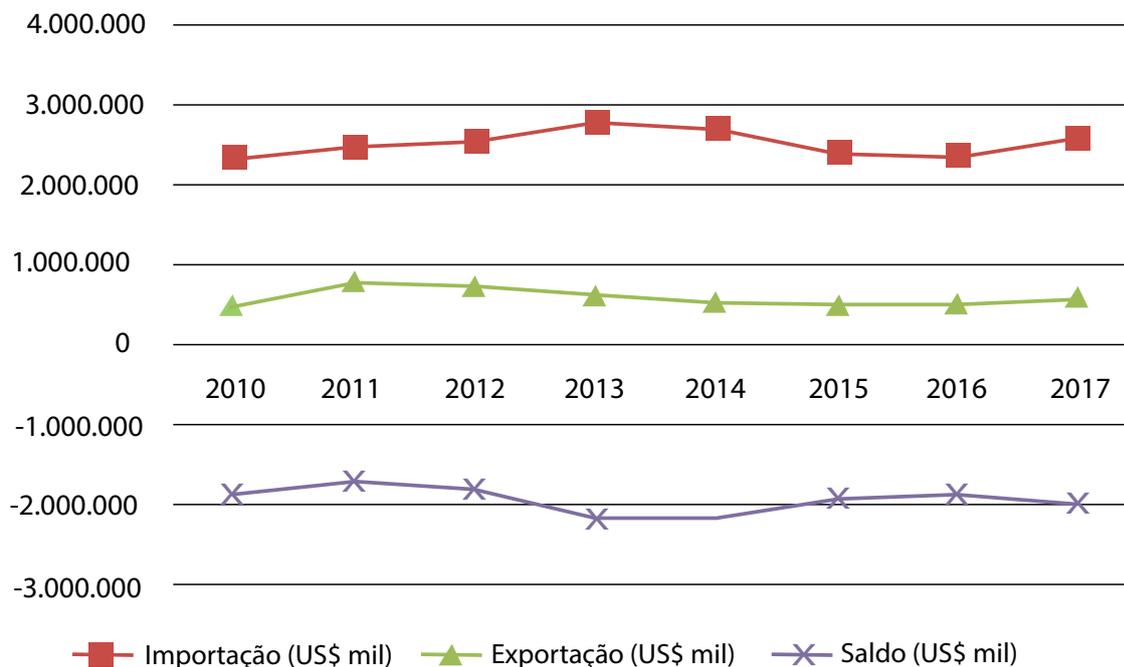
Figura 8. Fluxograma de processos numa indústria farmoquímica.



Fonte: elaboração própria

O mercado farmoquímico brasileiro é de US\$ 63 bilhões, enquanto o mundial é de US\$ 182 bilhões em 2019 e estima-se que cresça 6% ao ano, atingindo US\$ 245 bilhões em 2024 (EPR, 2019). No Brasil, a exportação de farmoquímicos em 2017 foi de US\$ 610 milhões e a importação de US\$ 2,6 bilhões, contemplando um déficit de aproximadamente US\$ 2 bilhões, correspondendo a um aumento de 7,7% em relação a 2016. A Figura 8 ilustra importações, exportações e saldo comercial na área de fármacos (ABIFINA, 2019). Merecem destaques as exportações de produtos farmoquímicos para Alemanha (principalmente ésteres e sais de lisina), Itália (ácidos biliares) e Índia (ácidos biliares) (ABIQUIFI, 2019).

Figura 9. Evolução do saldo comercial na área de IFAs.



Fonte: elaboração própria a partir de dados de ABIFINA, 2019

Comparando-se as Receitas Líquidas de Vendas (RLV) dos produtos farmoquímicos com as receitas dos medicamentos de uso humano ou veterinário nos últimos vinte anos se obtém uma relação de 1,44%. Esta baixa relação e sua tendência de queda gradativa nos últimos anos mostra a crescente vulnerabilidade do parque produtivo do país, tanto do ponto de vista sanitário (insumos importados) quanto econômico (déficit na balança comercial) (Rodrigues, Costa e Kiss, 2018).

Em 2007 e em 2013 a Fundação Oswaldo Cruz, por intermédio da Vice-Presidência de Produção e Inovação em Saúde e do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, conduziu extenso diagnóstico da indústria farmoquímica nacional (Costa *et al.*, 2014).

Os resultados mostraram um setor que em 2013 compreendia 36 empresas que operavam ou estavam em vias de operar como farmoquímicas, concentradas na região sudeste (Tabela 7), de capital predominantemente nacional e força de trabalho de duas mil pessoas.

Tabela 7. Distribuição das empresas farmoquímicas no Brasil, segundo localização geográfica (2011-2013).

Empresa	UF (*)	Empresa	UF (*)	Empresa	UF (*)		
Ajinomoto	SP	Cristália	SP (Campinas)	Alfa Rio	RJ		
Alpha Br		Croda		Hygeia			
Bioforte		CYG		Microbiológica			
Blanver		Ecadil		Nortec			
Diosynth		EMS		Novartis			
Formil		Erythro		Servatis			
Libbs		Globe		Silvestre			
Medapi		Labogen		Quiral		MG	
Phibro		Rhodia		Extrasul		PR (Maringá)	
Prodotti		Champion		Solabia			
Qinova		ITF		Steviafarma			
NPA		SP (Ribeirão Preto)		Vegeflora	PI	KinMaster	RS

Fonte: COSTA *et al.*, 2014

(*): região metropolitana.

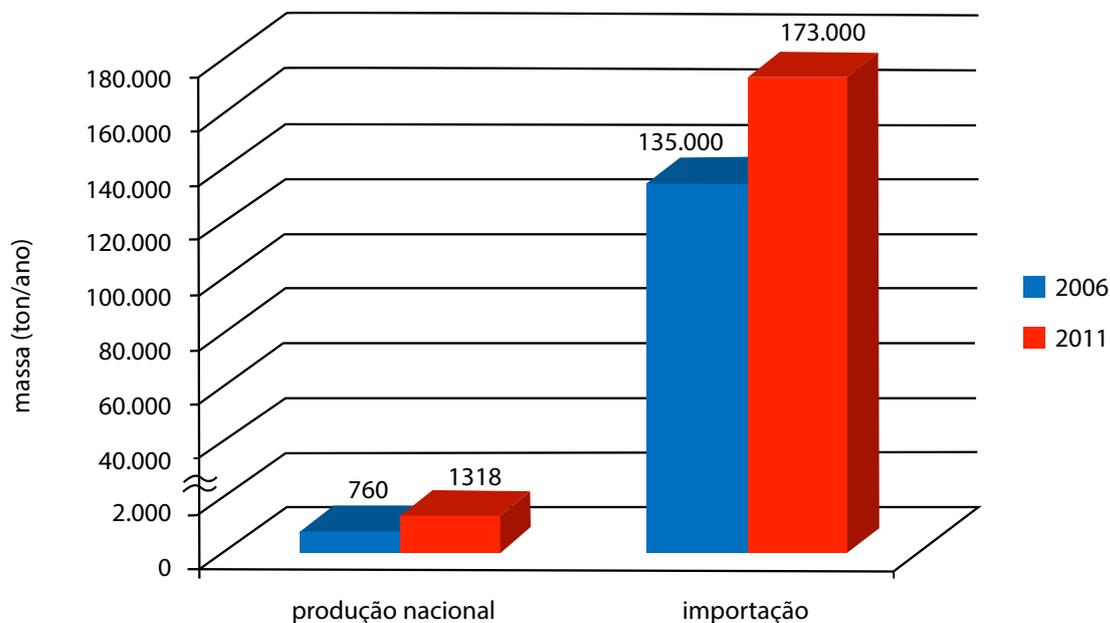
Em termos de atores, o cenário atual é condizente com o de 2013, porém, observou-se troca de comando em uma das empresas (Cyg adquirida por Blanver) e surgimento de mais duas farmoquímicas (Sintefina e Prati Donazuzzi).

No estudo de 2013 foi identificado que metade das empresas operava apenas como farmoquímica, embora existissem empresas verticalizadas que operavam como farmoquímicas e também farmacêuticas, situação observada também em países como Índia.

O estudo identificou BNDES e FINEP como principais órgãos financiadores da atividade farmoquímica, com participação de FAPESP e FAPERJ no financiamento a empresas incubadas e notável porcentagem de 40% de empresas que não utilizava recursos públicos.

O estudo mensurou a quantidade de IFAs produzidos e importados em dois momentos, evidenciando que a produção nacional de IFAs duplicou de 2006 a 2011, porém ainda representava menos de 1% da quantidade de IFAs importada (em massa) (Figura 10). Este dado ilustrava o déficit da balança comercial de produtos farmacêuticos e ao mesmo tempo a oportunidade de crescimento. Foi também constatado que havia cerca de 30% de capacidade instalada ainda disponível para produção de IFA nas empresas participantes.

Figura 10. Estimativa das quantidades produzidas e importadas de IFAs de origem sintética (ton/ano).



Fonte: Costa *et al.*, 2014

O estudo mapeou os principais processos químicos de domínio da farmoquímica nacional bem como as fragilidades em termos de processos (Tabela 8), e identificou que apesar de possuírem capacidade técnica, área disponível e os equipamentos necessários, a maioria das empresas realizava poucas etapas de reação, optando por utilizar como materiais de partida intermediários avançados.

Tabela 8. Principais processos dominados e fragilidades.

Processos com domínio tecnológico	Fragilidades
Oxidação	Processos biotecnológicos
Redução	Sínteses enantiosseletivas
Hidrólise	Resoluções de enantiômeros
Esterificação/transesterificação	
Halogenação	
Condensação	
Condensação	
Acilação de Friedel-Crafts	
Nitração	

Fonte: Costa *et al.*, 2014

Os IFAs produzidos pelas empresas nacionais eram principalmente das classes dos analgésicos, anestésicos, ansiolíticos/relaxantes musculares, antidepressivos/antimaníacos e antivirais. Os principais gargalos em termos de classes terapêuticas e sugestões a serem realizadas foram:

- Para a classe dos antibióticos oriundos de fermentação se faz necessário o investimento na construção de unidades fabris verticalizadas, visto que atualmente não há produção local dos IFAs desta classe terapêutica;
- Para a classe dos antineoplásicos (oncológicos), faz-se necessário o investimento na construção de novas unidades fabris e ampliação das existentes em função das exigências regulatórias para esta classe;
- Para os IFAs destinados ao tratamento de doenças negligenciadas, do sistema nervoso central ou cardiovascular, faz-se necessária a ampliação do portfólio de produtos, visto que já existem instalações capacitadas para a produção destes IFAs.

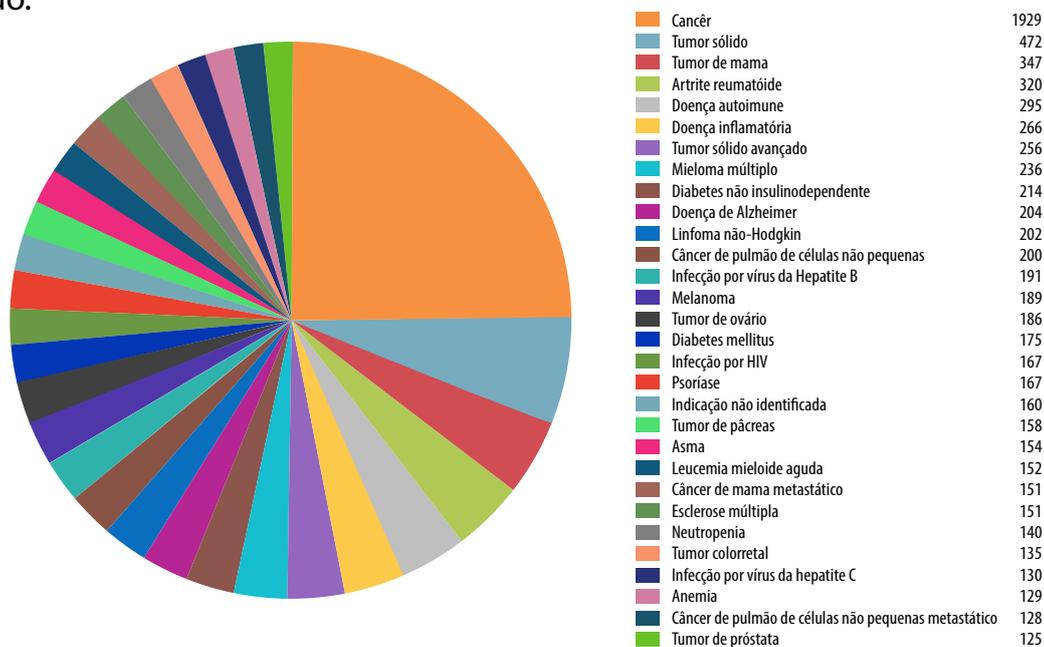
O estudo também mostrou que metade das empresas possuía certificado de Boas Práticas de Fabricação da Anvisa, e que a maioria das empresas que realizava parcerias com farmacêuticas e Instituições de Ciência e Tecnologia eram as farmoquímicas que participavam de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo - PDP.

Em relação aos esforços para a inovação, sabe-se que as farmoquímicas nacionais trabalham em sua maioria com moléculas cujas patentes se encontram expiradas. Embora exista confidencialidade de projetos, já se encontram iniciativas, ainda que bem esparsas, para a inovação radical, ou seja, novas moléculas (novas entidades químicas ou IFAs) (Palmeira-Filho, Antunes e Bomtempo, 2012). A inovação nos processos farmoquímicos é mais pronunciada, com diversas patentes depositadas pelas farmoquímicas nacionais.

Visando obter um panorama dos produtos de base sintética que estão em desenvolvimento, nesse momento no mundo, foi realizada uma busca nas bases de dados Cortellis (Clarivate Analytics, 2019).

Esta busca por produtos sintéticos indicou que a principal classe terapêutica dos produtos em desenvolvimento é dos oncológicos, sem especificação do tipo de câncer (Figura 11). Merecem destaque na lista, ainda, tipos específicos de tumores, doenças autoimunes e causadas por vírus.

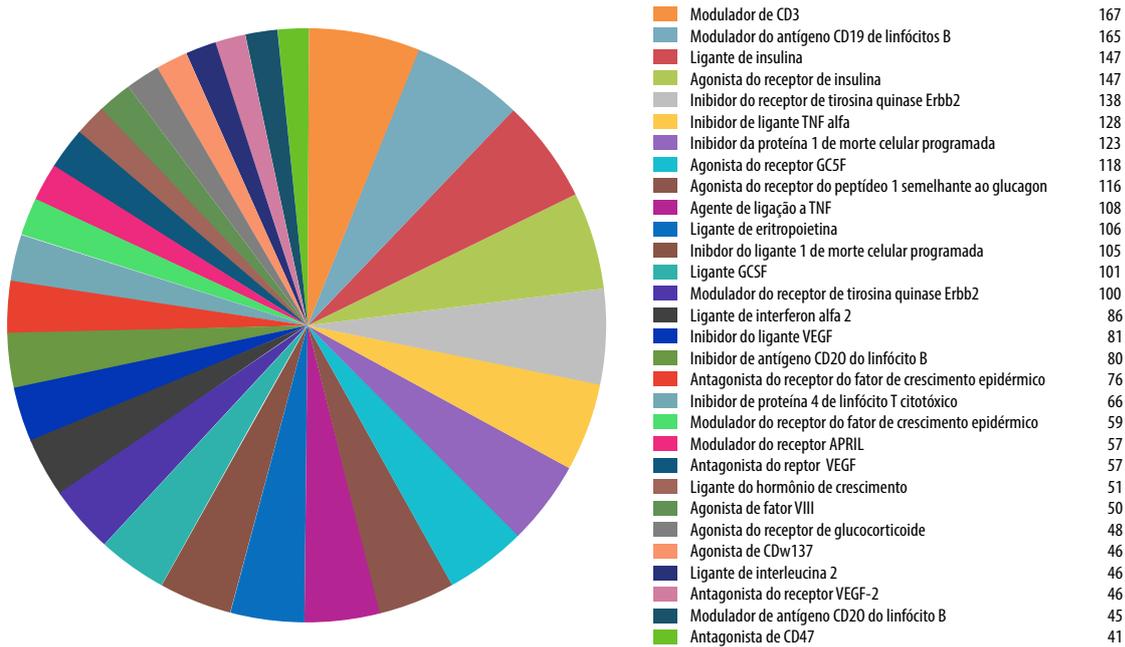
Figura 11. Principais classes terapêuticas dos produtos de base sintética em desenvolvimento no mundo.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, (Clarivate Analytics, 2019)

A busca por alvos terapêuticos dos produtos de base sintética em desenvolvimento pode ser vista a seguir (Figura 12), indicando predominância de moduladores de CD3 embora sem significativa vantagem.

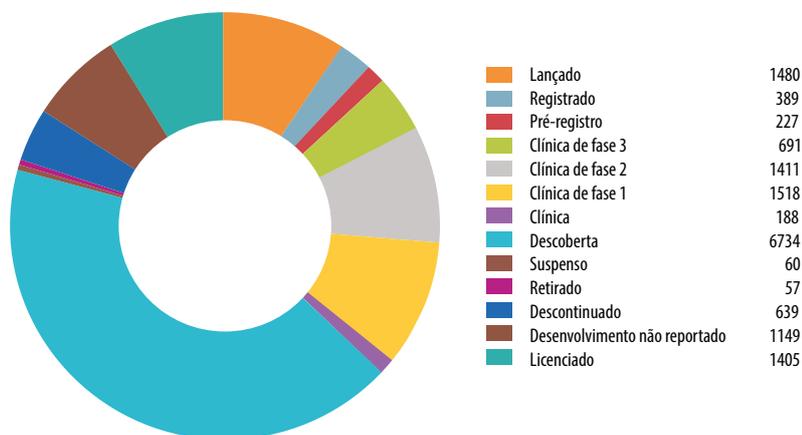
Figura 12. Principais alvos terapêuticos dos produtos de base sintética em desenvolvimento no mundo.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

Em relação aos estágios de desenvolvimento, pode-se observar que a maioria dos novos produtos de origem sintética se encontra no estágio de descoberta, com larga vantagem sobre os outros estágios (Figura 13). O fato de aproximadamente sete mil produtos de origem sintética estarem na fase de descoberta contradiz a ideia de que num futuro próximo os fármacos de origem sintética sejam substituídos pelos de base biológica.

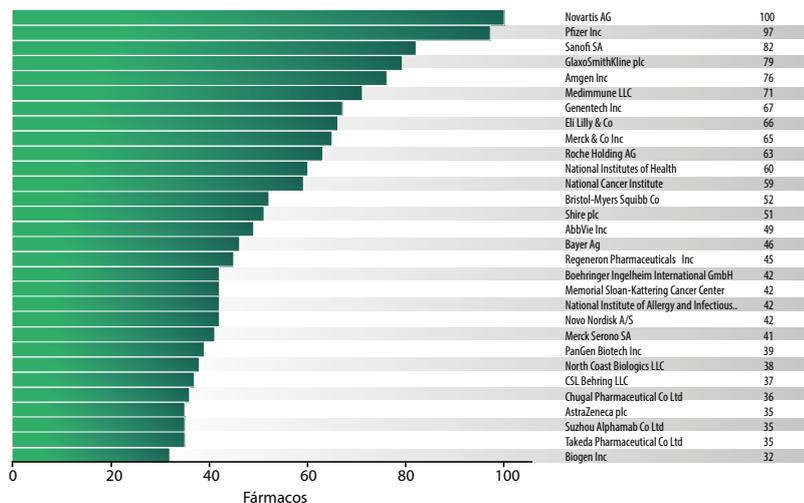
Figura 13. Estágios de desenvolvimento dos produtos de base sintética em desenvolvimento no mundo.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

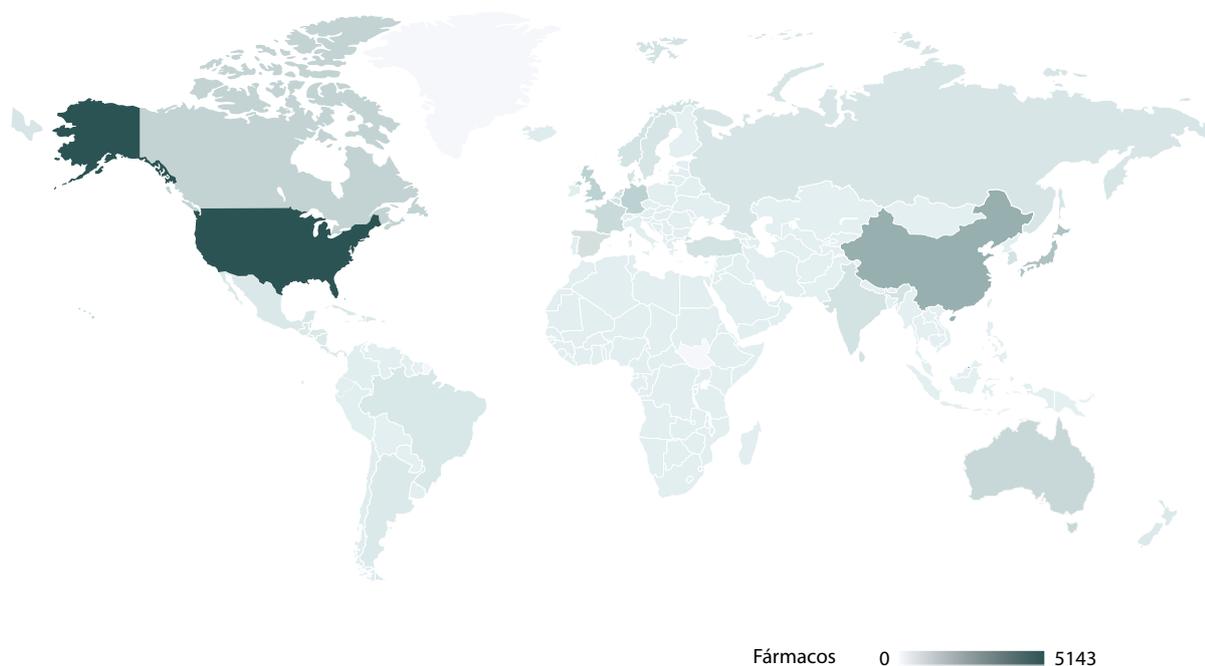
Os principais atores no desenvolvimento de novos produtos de base sintética foram também mapeados, e neste caso as grandes empresas farmacêuticas tradicionais aparecem como principais (Figura 14). Em relação à distribuição geográfica dos atores, os EUA aparecem como principal, seguidos pela China (Figura 15).

Figura 14. Principais atores dos produtos em desenvolvimento de base sintética.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

Figura 15. Distribuição geográfica dos principais atores de produtos de base sintética.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

Produção de IFAs - panorama para 2030

Há diversas tendências que podem ser observadas no setor de produção de IFAs. Inicialmente, verifica-se que a mudança no perfil epidemiológico do país (transição epidemiológica) com consequente aumento da expectativa de vida (transição demográfica) causa uma busca por IFAs de medicamentos destinados ao tratamento de doenças crônicas, como câncer, doenças cardiovasculares, Parkinson e Alzheimer.

A crescente complexidade dos IFAs, que incluem peptídeos, IFAs de alta potência, oligonucleotídeos ou IFAs que devem ser formulados sob condições estéreis impõe maior capacidade técnica e significa que os processos de P&D e certificação serão mais complexos. As empresas têm a tendência de concentrar seus portfólios em IFAs de menor volume e alto custo, com maior dificuldade para a terceirização da

produção do IFA (CPA, 2013). Os IFAs de alta potência (IFAAP) possuem um elevado efeito farmacológico e, como consequência, janelas terapêuticas estreitas; em sua maioria estão cobertos por patentes, o que representa uma oportunidade nos próximos anos, conforme as patentes expirem (Mitidieri *et al.*, 2015).

Em escala internacional, parece haver tendência do surgimento de produtores menores e mais especializados em nichos que causarão competição intensa entre empresas produtoras de IFAs, mesmo com o mercado crescente (Rudner, 2019).

No âmbito regulatório, a diminuição na fila de registro de Insumos Farmacêuticos Ativos e das alterações pós-registro realizadas pela Anvisa, filas estas zeradas em janeiro de 2019 pela simplificação de processos e pelo aumento da produtividade, pode causar maior velocidade na aprovação de IFAs e estimular o setor farmoquímico (Anvisa, 2019b). Entretanto, tal iniciativa deve ser acompanhada da necessária isonomia no tratamento regulatório entre empresas nacionais e produtores externos, com destaque para as estratégias de convergência regulatória.

A priorização da produção de IFAs componentes da lista estratégica do SUS identificando os produtos com alto potencial e empregando uma ferramenta de gestão, tal como já descrita na literatura (Cartaxo, Antunes & Magalhães, 2014), pode representar oportunidades para as empresas farmoquímicas nacionais e simplificar a escolha de portfólio das mesmas. Alternativamente, a priorização da produção de insumos pode se dar através do estabelecimento de estruturas-chave, como foi a proposta para os antirretrovirais (Mendes, Antunes & Cartaxo, 2012).

Ainda a respeito do ambiente regulatório, atualmente o registro de IFAs é normatizado pela RDC nº 57 e pelas IN 15/2009 e IN 3/2013, que preconizam uma lista de IFAs que requerem registro. Vale ressaltar que a edição da RDC 57/2009 constituiu uma iniciativa regulatória importante para o Brasil, especialmente na perspectiva do controle sanitário como mecanismo de proteção dos usuários finais de medicamentos, com impactos positivos na isonomia de tratamento regulatório entre produtores de IFA nacionais e estrangeiros (Anvisa, 2009).

Esta RDC, que teve sua gênese na Anvisa e contou com contribuições substanciais da Fundação Oswaldo Cruz e do setor regulado, ampliou as exigências sanitárias e conferiu isonomia regulatória entre o produtor nacional e o produtor externo de IFAs.

Embora houvesse à época aproximadamente mil diferentes IFAs comercializados no país, o risco de desabastecimento interno de alguns medicamentos importantes e a impossibilidade de realização de todas as inspeções para além das zonas de todos os IFAs comercializados impuseram a necessidade de estabelecimento de listas prioritárias para registro de IFAs publicadas sob a forma das IN supracitadas, causando assim enorme frustração ao setor farmoquímico brasileiro, que esperava um número bem maior para essa primeira fase do registro (Arrepiá, Costa e Tabak, 2015).

Atualmente, iniciativas da Anvisa para o mercado de IFAs podem elevar o controle sanitário dos produtos comercializados no país, com benefícios claros para a população. Estas iniciativas são objeto das consultas públicas CP nº 682, CP nº 688 e CP nº 689.

A primeira iniciativa é a substituição da RDC 57 pela criação de um novo marco regulatório para o mercado de IFAs. Este novo marco elimina as listas constantes das IN, aumentando assim o nível de regulação para qualquer IFA.

Segundo estudo do impacto regulatório feito pela agência (Anvisa, 2019c), o novo marco regulatório proposto possui como vantagens a harmonização técnica interna e internacional, a regulamentação do ciclo de vida do IFA, a submissão única para cada IFA e seu fabricante, a comunicação direta com o fabricante do IFA, a adoção da Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA) como pré-requisito para o registro e o pós-registro de medicamento, e o fato de ser um modelo moderno e eficiente que proporciona maior fluidez no registro e pós-registro de medicamento. Este estudo identificou como única desvantagem a necessidade de mudança cultural para a adoção do novo marco regulatório.

Um segundo ponto do novo marco regulatório é a concessão de CBPF para todos os fabricantes de IFA baseada em avaliação de risco ou mediante avaliação

de autoridades reguladoras equivalentes. Neste caso, o mesmo estudo de impacto regulatório identificou como vantagens a racionalização das inspeções *in loco* sem comprometer a mitigação do risco sanitário, a diminuição no custeio de diárias e passagens, e finalmente o aumento na arrecadação da Agência. Todavia, novamente aqui merece destaque a necessidade de isonomia no tratamento regulatório entre empresas nacionais e produtores externos, com destaque para a efetiva adoção das estratégias de convergência regulatória entre a Anvisa e outras autoridades regulatórias nacionais.

A melhoria de nossa competitividade passa necessariamente por uma reforma ampla, que elimine os vícios e as distorções de nossa estrutura tributária, tais como a remanescente incidência cumulativa de alguns tributos, a elevada complexidade do sistema e as excessivas obrigações acessórias. Em suma, a agenda de competitividade da indústria exige um sistema tributário mais simples, transparente, que estabeleça condições de igualdade entre os produtos brasileiros e estrangeiros. Racionalizar o atual sistema tributário, eliminando a cumulatividade e adequando-o aos requisitos de competitividade e eficiência produtiva é um passo crucial para que se alcance o crescimento sustentado.

Na mesma linha de raciocínio serão necessárias ações que podemos chamar de isonomia regulatória. A exportação de fármacos para o mercado americano é precedida do registro do mesmo e de uma rigorosa inspeção realizada pelo FDA (*Food and Drug Administration*). Nesse processo são analisados todos os documentos comprobatórios da aderência da empresa às GMP (*Good Manufacturing Practices*), além de uma auditoria nas instalações fabris da empresa candidata à exportação. Vale ressaltar que este processo é iniciado a partir de uma solicitação formal ao FDA por parte da empresa que deseja importar o insumo. Somente após a auditoria e somente se a empresa demonstrar consistência em sua política da qualidade é que a empresa estrangeira recebe permissão para exportar para o mercado americano o produto objeto da inspeção.

Atualmente, as indústrias farmoquímicas em operação no Brasil são auditadas pela Anvisa à luz da RDC 69/2014, que “estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos.” (Anvisa, 2014).

No presente, a legislação brasileira para o setor farmoquímico segue os mais rígidos padrões internacionais, como preconizado no ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), adotado pelos EUA, por Europa e Japão. Contudo, boa parte dos fármacos utilizados na fabricação dos nossos medicamentos são procedentes de empresas que não tiveram suas fábricas auditadas pela Anvisa nem pelos próprios laboratórios farmacêuticos. Na maioria das vezes, as importações são efetivadas respaldadas na análise da documentação técnica encaminhada pela empresa.

Desta forma, seria importante a implantação de uma política de isonomia regulatória ou isonomia sanitária, na qual as empresas fabricantes e exportadoras de IFAs para o mercado nacional passassem pelo mesmo rigor sanitário a que são submetidas as empresas brasileiras. Não se está sugerindo a flexibilização da legislação vigente aplicada às nossas empresas, mas que as empresas estrangeiras tenham o mesmo tratamento regulatório. Em suma, sugerimos que, da mesma forma que foi adotado o “*Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*”, do ICH, como referência para a RDC 69, sejam adotados os procedimentos do FDA e EMEA para a importação de IFAs nos respectivos países.

Uma vez adotadas na prática as isonomias tributária e regulatória ou sanitária, acreditamos que aumentará a competitividade dos fabricantes nacionais de fármacos e em consequência teremos um crescimento dessa atividade industrial. Porém, considerando nosso parque fabril atual, mesmo que dobrássemos nossa capacidade produtiva continuaríamos com um baixo volume de produção em

comparação com a demanda nacional, estimada em cerca de 60 mil toneladas de IFA por ano (Costa *et al.*, 2014).

Em relação à tecnologia farmoquímica, os processos contínuos aparecem como grande promessa para os próximos anos, principalmente quando conjugados a processos ambientalmente mais toleráveis que obedecem aos princípios da Química Verde. Nesse sentido, dados o relativamente menor custo do equipamento, a facilidade de transporte, a montagem sem necessidade de grande investimento em infraestrutura e, finalmente, a experiência de grupos nacionais no tema, o uso de reatores em fluxo contínuo em substituição aos reatores de batelada pode conferir maior competitividade à farmoquímica nacional (Laforce, 2016; Souza & Watts, 2017).

Em relação à inovação em Novas Entidades Químicas (NCE), é uma tendência dos próximos anos que as empresas nacionais submetam moléculas a ensaios pré-clínicos e clínicos. Até o presente momento, apenas dois medicamentos oriundos de pesquisa brasileira chegaram ao mercado: o anti-inflamatório tópico Acheflan® (Aché) que é de origem natural, obtido a partir de *Cordia verbenacea*; e o inibidor de fosfodiesterase 5 Helleva® (Cristália), cujo princípio ativo é o carbonato de lodenafila. Encontra-se em estudo clínico de fase III o antifúngico Zilt® (Biolab), cujo princípio ativo é o dapaconazol.

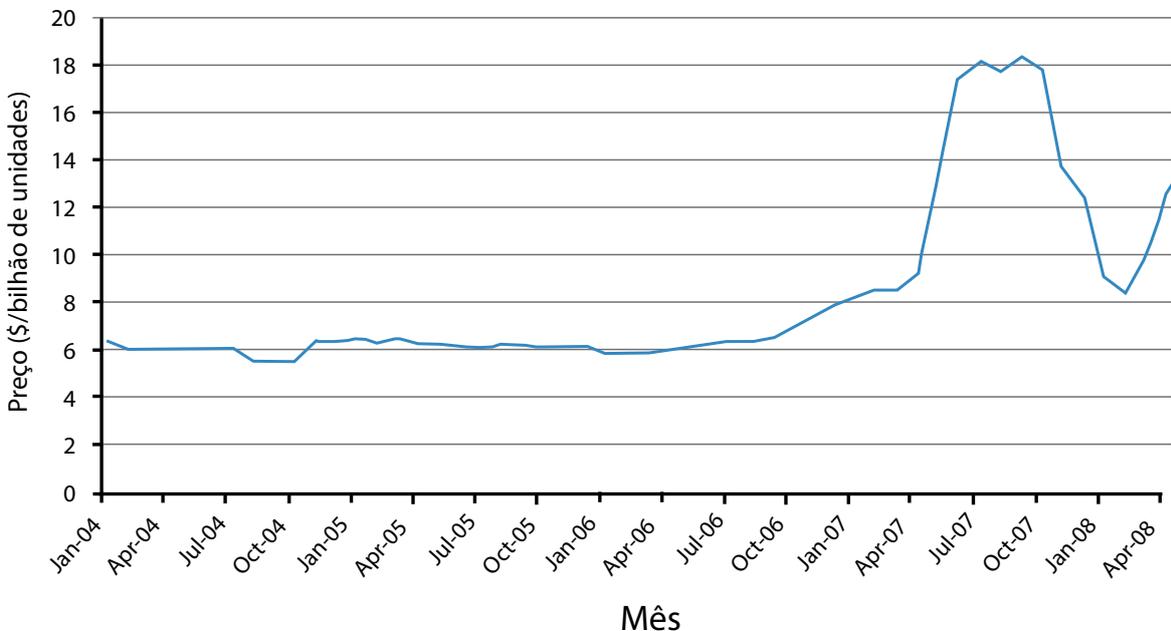
As cadeias de fornecimento global de antibióticos são fragmentadas e constituídas por muitos atores em alguns estágios, porém poucos atores em estágios críticos. Ineficiências nestas cadeias podem ser geradas por falhas nos processos de produção, escassez de IFAs, concentração de produtores de IFAs em poucos países (principalmente China e Índia), pequenas margens de lucro, dependência de um ou mais produtores dos medicamentos acabados (Cogan, Karrar e Jayasree, 2018).

Dois exemplos da fragilidade dessacadeia foram observados. Inicialmente, a explosão de uma fábrica chinesa causou desabastecimento global do antibiótico piperacilina-tazobactam (Cogan, Karrar e Jayasree, 2018). Em paralelo, houve um

aumento de 300% no preço da penicilina chinesa em meados de 2007 (Figura 16) (Scott & Oldenhof, 2008).

Mais recentemente, a penicilina benzatina (Benzetacil®), utilizada no tratamento da sífilis em adultos e na prevenção da sífilis em recém-nascidos, teve seu fornecimento ameaçado no Brasil. Este IFA é produzido apenas por quatro laboratórios no mundo, três dos quais na China.

Figura 16. Preço de mercado da penicilina exportada pela China.



Fonte: Scott & Oldenhof, 2008

A OMS então lançou o Plano de Ação Global sobre Resistência aos Antimicrobianos, que deu origem a um Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022 (PAN-BR) e que estabelece em suas intervenções 11.2 e 14.1 a produção e o desenvolvimento de novos microbianos (Brasil, Ministério da Saúde, 2018).

Tabela 9. Trechos do Plano Estratégico do PAN-BR que dizem respeito a IFAs.

Objetivos principais	Intervenções estratégicas	Atividades
Objetivo 11 Promover o acesso a antimicrobianos, vacinas e testes diagnósticos no âmbito da saúde humana	11.2. Estabelecer estratégias para minimizar os impactos do risco de desabastecimento de antimicrobianos, vacinas e testes diagnósticos e outros insumos relacionados a AMR.	11.2.1. Incentivar a produção nacional de antimicrobianos, vacinas, testes diagnósticos e insumos relacionados à resistência antimicrobiana (AMR) por meio de estratégias como, por exemplo, transferência de tecnologia e encomenda tecnológica.
Objetivo 14 Estimular e promover o desenvolvimento, produção e manutenção da capacidade produtiva da indústria farmoquímica e biotecnológica de interesse, produção de medicamentos, métodos de diagnóstico e vacinas, além de outras intervenções.	14.1. Buscar apoio para pesquisas, desenvolvimento e inovação em prevenção e AMR.	14.1.1. Induzir o desenvolvimento científico, tecnológico e industrial relativos aos produtos AMR.
		14.1.2. Fortalecer os produtores públicos e a infraestrutura de produção e inovação de antimicrobianos essenciais, com ênfase na produção de medicamentos de baixo retorno econômico.

Fonte: Brasil, MS, 2018

Mesmo após lançamento do PAN-BR, não há atualmente qualquer iniciativa para a produção nacional de IFAs de antibióticos (nem os estabelecidos nem os novos); ao mesmo tempo, não há qualquer perspectiva que isto se realize até 2030 mantido o cenário atual. É importante ressaltar que qualquer iniciativa para a produção interna de IFAs de antibióticos contemple não apenas a produção, mas uma produção competitiva dos IFAs no mercado internacional.

Pode contribuir para a mudança de cenário na produção de IFAs o projeto de Lei PL 10096/18 aprovado na Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara dos Deputados. Ele altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a produção nacional de medicamentos e de insumos farmacêuticos ativos estratégicos para o tratamento de doenças negligenciadas (Brasil, Câmara dos Deputados, 2018), e figura com a seguinte redação:

“Art. 19-V. Os laboratórios farmacêuticos de natureza pública e que possuem as condições técnicas para a produção de fármacos deverão produzir os princípios ativos destinados ao tratamento das doenças negligenciadas.

§1º Os laboratórios farmacêuticos públicos que não possuem condições técnicas para a produção de fármacos poderão desenvolver projetos, celebrar acordos, convênios e outros ajustes, para a adaptação de sua linha produtiva e aquisição de tecnologias e processos direcionados à produção farmoquímica.

§2º O Poder Público fica autorizado a financiar, estimular, promover e buscar parcerias nacionais e internacionais, junto aos laboratórios farmoquímicos que detenham a tecnologia para a produção de fármacos, com o objetivo de obter os requisitos necessários para a transferência dessa tecnologia e do conhecimento para os laboratórios públicos capacitados na forma deste artigo.”

Produção de biológicos - situação atual

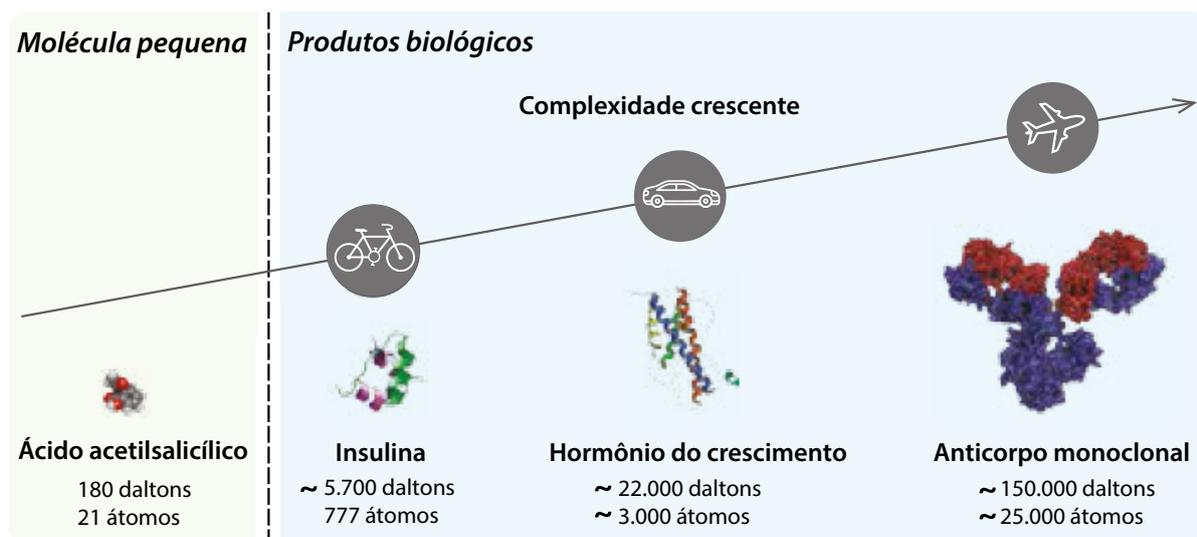
Os produtos biológicos são aqueles que compreendem vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, biomedicamentos - que podem ser classificados em medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal, e medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos, anticorpos monoclonais, e finalmente medicamentos contendo micro-organismos vivos, atenuados ou mortos (Anvisa, 2010).

Segundo estimativas, o mercado mundial de medicamentos biológicos cresce 6,95% e alcançará US\$ 285 bilhões até o ano de 2023 (MarketWatch, 2019) e a representatividade dos medicamentos biológicos dentro da indústria farmacêutica aumenta consistentemente.

Ao contrário dos medicamentos tradicionais, que têm seus respectivos IFAs obtidos por síntese, os produtos biológicos são produzidos por biossíntese em células. Portanto, em termos de processos, a biologia molecular e a biotecnologia permitem ultrapassar as limitações da síntese orgânica para tais produtos (ABIFINA, 2014).

Além da origem, existem diversas características que separam os produtos biológicos dos IFAs de origem sintética (Figura 17, Tabela 10). Nos medicamentos, os IFAs são moléculas pequenas, enquanto nos produtos biológicos os insumos ativos são moléculas grandes, complexas e constituídas por milhares de átomos (AMGEN, 2017). Esses produtos são geralmente instáveis e suscetíveis a alterações quando submetidos a variações no armazenamento e raramente são utilizados por via oral, pois são inativados por enzimas digestivas. Portanto, os produtos biológicos em geral são administrados por via injetável ou por inalação (Morrow & Felcone, 2004).

Figura 17. Comparação de tamanho e complexidade entre moléculas pequenas sintéticas e produtos biológicos.



Fonte: AMGEN, 2017

Tabela 10. Diferenças entre medicamentos sintéticos e produtos biológicos.

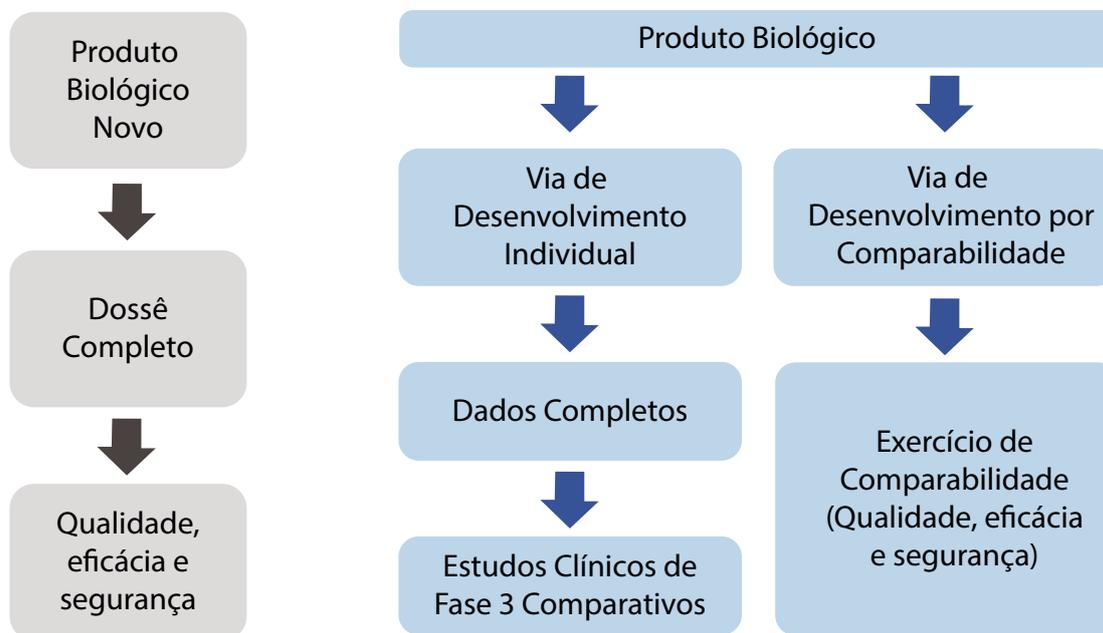
	Medicamentos Sintéticos	Produtos Biológicos
Moléculas	Pequenas	Grandes
Estrutura	Simples	Complexas
Estabilidade	Estáveis	Instáveis
Caracterização	Simples e completa	Difícil e incompleta
Manufatura	<ul style="list-style-type: none"> • Previsível pelo processo químico • Cópias idênticas podem ser feitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Variável, produzido por sistemas vivos • Impossível realizar cópias idênticas
Patentes	Geralmente única	Múltiplas
Imunogenicidade	Ocasional	Frequente

Fonte: PFIZER, 2014

Ao contrário dos medicamentos genéricos, que pela estrutura simples e bem definida dos IFAs são intercambiáveis com os medicamentos de referência, os produtos biológicos têm sua estrutura alterada baseada no processo de fabricação. Portanto, nos produtos biológicos não existe intercambialidade, nem a figura do medicamento genérico. Embora internacionalmente se utilize o termo biossimilar, a Anvisa aplica a nomenclatura de produto biológico novo para o produto inovador protegido por patente, e produto biológico (não novo) para a cópia.

Dada esta diferença entre os produtos biológicos e os biológicos novos, a Anvisa impõe uma série de requisitos para a aprovação de um produto não novo e há duas opções: a via de desenvolvimento individual, que impõe dados completos, ou a via de desenvolvimento por comparabilidade (Figura 18, Tabela 11).

Figura 18. Vias para registro de produtos biológicos no Brasil.



Fonte: Anvisa, 2010

Tabela 11. Requerimentos regulatórios para produtos biológicos novos e produtos biológicos.

	Produtos biológicos novos	Produtos biológicos (não novos)	
		Produtos biológicos (não novos)	Individual
Estudos pré-clínicos	Necessários	Comparativos	Podem ser reduzidos
Estudos clínicos de fases I e II	Necessários	Comparativos	Quando necessários podem não ser comparativos
Estudos clínicos de fase III	Necessários	Comparativos	Comparativos com exceções
Estudos de imunogenicidade	Necessários	Comparativos	Necessários
Mesmo comparador	Não	Sim	Não especificado
Plano de farmacovigilância	Necessários	Necessários	Necessários
Extrapolção de indicações	Não aplicável	Possível	Não é possível

Fonte: Anvisa, 2010

Vale ressaltar que o marco regulatório brasileiro para medicamentos biológicos foi baseado nos regulamentos de distintos países e regiões, entre os quais se destacam as normativas da Europa, do Canadá, da Coreia do Sul, de Cuba e do Japão, entre outras. Não há diferenças significativas entre a via comparativa no novo Regulamento Brasileiro e as diretrizes da OMS. As principais diferenças estão relacionadas a questões específicas nas leis brasileiras e no contexto nacional (Castanheira, Barbano e Rech, 2011).

Os produtos biológicos são uma classe diversa em que se encontram proteínas recombinantes tais como citocinas, fatores de crescimento hematopoiético, outros fatores de crescimento, hormônios, fatores sanguíneos, enzimas, anticorpos ou proteínas de fusão, além dos anticorpos monoclonais. Neste trabalho será dada ênfase aos anticorpos monoclonais, que representam parte significativa dos produtos em Parcerias de Desenvolvimento Produtivo. Os anticorpos monoclonais (mABs) são imunoglobulinas, ou seja, tipos de proteínas, que têm atuação específica contra um tipo de agente patógeno.

A produção industrial de um produto biológico (AMGEN, 2018) é mais complicada que de um medicamento de origem sintética, pois pequenas mudanças no processo podem causar alterações em atributos críticos de qualidade do produto final. Por isso, nesse caso, “o processo é o produto”. Além disso, as empresas em geral operam verticalizadas, de maneira que a produtora do IFA biológico seja também a produtora do medicamento.

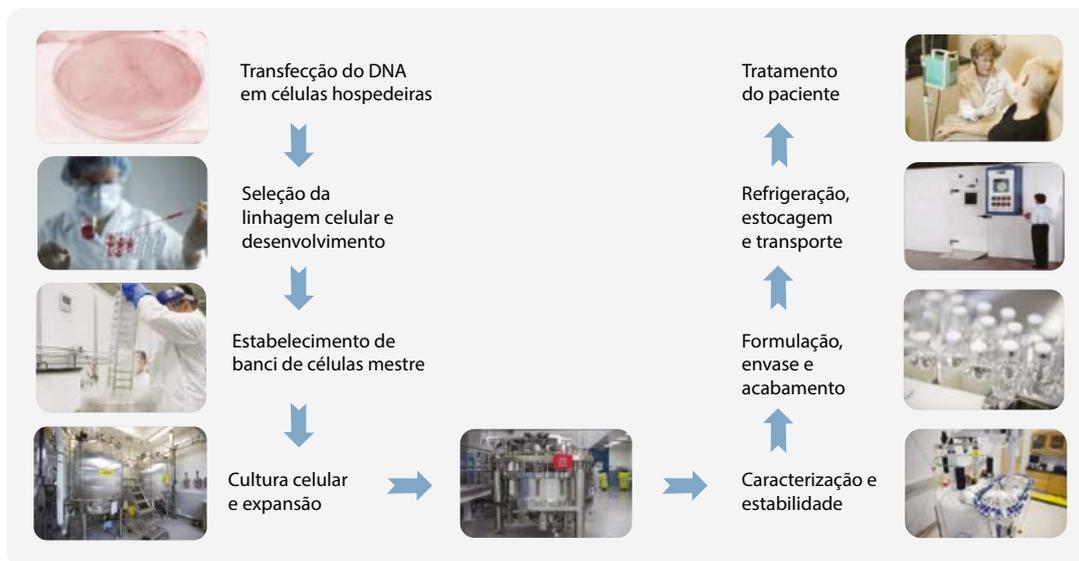
Um dos problemas principais que se impõem é que as empresas de produtos biológicos (também chamados de não novos ou biossimilares) não têm acesso ao conhecimento e aos bancos de células do produto de referência, e portanto o desenvolvimento de um biossimilar envolve outra vez o desenvolvimento do produto biológico, com posterior caracterização e comparação com o produto de referência.

O desenvolvimento do produto biológico como um anticorpo monoclonal (Figura 19) se inicia com o isolamento do gene que codifica a proteína de interesse, que em

muitos casos envolve a construção de um gene sintético. O gene então pode ser unido a um vetor de expressão (*e.g.* plasmídeo, vetor viral), e o resultante vetor de DNA é usado para a transfecção em uma linhagem de células hospedeiras. Após transfecção, clones da célula são avaliados para a seleção da expressão da proteína e é então criado um banco de células mestre (BCM). A partir do banco de células mestre é estabelecido um banco de células de trabalho (BCT), de onde serão usadas alíquotas para a produção, e gradualmente a escala de produção é aumentada em biorreatores, cuja capacidade pode variar de centenas de litros a dezenas de milhares de litros. Até este ponto os processos são chamados de *upstream*.

As etapas seguintes se referem à recuperação do produto a partir do meio de cultura, fase conhecida como *downstream*, em que as proteínas obtidas são isoladas das células que as produziram e de outros contaminantes (meios de cultura, partes das células, impurezas). Testes são conduzidos para assegurar identidade, pureza, potência e estabilidade dos produtos, que então são formulados, envasados e embalados para distribuição ao consumidor.

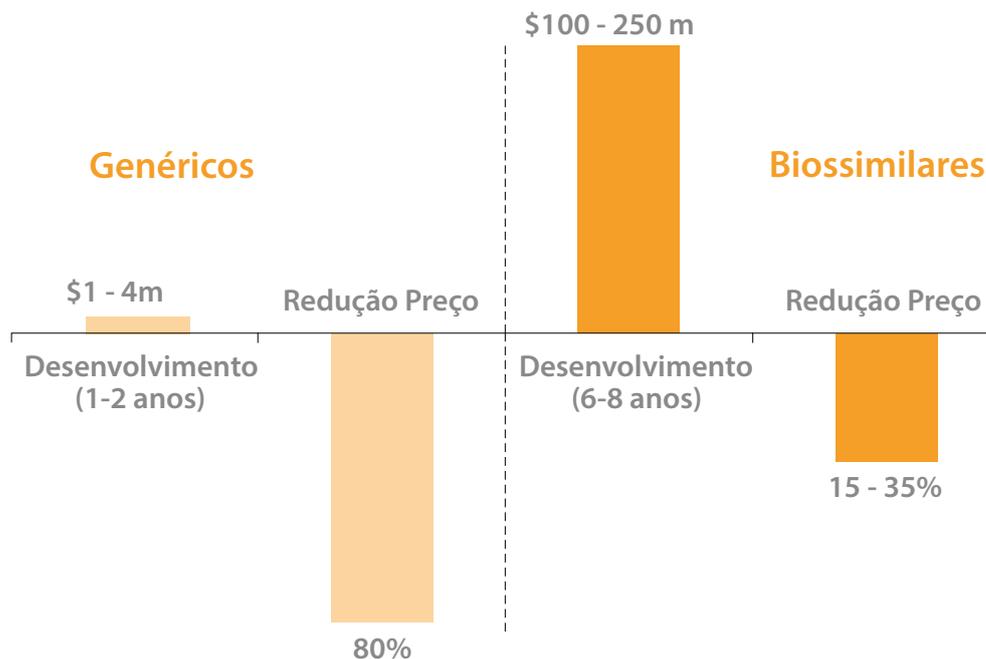
Figura 19. Produção industrial de um produto biológico.



Fonte: AMGEN 2018

Os custos de produção de um produto biológico são bastante elevados. Somente as instalações de produção em larga escala têm um custo de US\$ 200-500 milhões enquanto, por comparação, as respectivas instalações para medicamentos sintéticos custam de US\$ 30-100 milhões. O tempo de desenvolvimento de um medicamento de origem biológica (biossimilar) é de 5-8 anos, enquanto sintética (genérico) é de 1-2 anos. A operação é dispendiosa, com processos longos, insumos caros e requer mão de obra especializada (Otto, Santagostino e Schrader, 2014). Entretanto, o preço de venda dos biológicos é maior e a redução de preço de um similar em comparação a um genérico é bem menor (Figura 20).

Figura 20. Expectativa de redução de preços para genéricos e biossimilares.



Fonte: PFIZER, 2014

Todos os anticorpos monoclonais recebem o sufixo - mabe (de *monoclonal antibodies*) e infixos que indicam o tipo e a indicação principal de acordo com a nomenclatura da OMS (2009) (Tabela 12). Por sua vez, uma variante inovadora dos anticorpos monoclonais é a combinação de frações de anticorpos com receptores

de substâncias envolvidas em certas patologias, sendo chamadas então de proteínas de fusão, e estas recebem em seus nomes o sufixo -cepte (de receptor). O etanercepte, por exemplo, é uma combinação de um segmento de um anticorpo (imunoglobulina) com o receptor do Fator de Necrose Tumoral.

Tabela 12. Nome e classificação de anticorpos monoclonais.

Nome	Justificativa
Ibritumomabe	Ibri+ tu (oncológico)+ o (murino)+mabe
Rituximabe	Ri+ tu (oncológico)+ xi (quimérico)+mabe
Infliximabe	Inf+ li (imunológico)+ xi (quimérico)+mabe
Trastuzumabe	Tras+ tu (oncológico)+ zu (humanizado)+mabe
Adalimumabe	Ada+ lim (imunológico)+ u (humano)+mabe

Fonte: PFIZER, 2014

Um recente estudo (Vidal, Figueiredo e Pepe, 2018) sobre os anticorpos monoclonais registrados no país identificou 34 mABs, sendo 14 (41%) relacionados ao grupo anatômico dos agentes antineoplásicos, e os demais destinados aos grupos anatômicos como sangue e órgãos hematopoiéticos, sistema cardiovascular, anti-infecciosos para uso sistêmico, sistema musculoesquelético, sistema respiratório e órgãos sensoriais.

Para os mABs utilizados como antineoplásicos, foram identificados os antígenos-alvo, e foi ainda constatado que a maioria é do tipo humanizado, principalmente os mais recentes.

Em relação às empresas, Roche aparece como a maior detentora de registros desta classe de produtos e o mercado se mostra mais concentrado que o farmacêutico tradicional.

Foi identificado que há três mABs do mesmo tipo, lançados pela mesma empresa, para atuar no mesmo antígeno. Embora se perceba que o uso de dois mABs possa gerar ganho terapêutico, é enfatizada a necessidade de se avaliar se propostas de

uma empresa possuir mais de um mAB pra o mesmo antígeno resulta em ganho terapêutico ou se representa apenas uma estratégia de marketing similar a dos medicamentos me too, que dificulta o acesso.

A cadeia de valor da indústria de produtos biológicos é conduzida por empresas líderes, em geral farmacêuticas tradicionais ou novas empresas da área biofarmacêutica (há trinta anos, Gilead e Amgen eram firmas de biotecnologia aplicada - DBFs) (Reynolds, Zylberberg e Campo, 2016).

Em geral, as empresas líderes conectam uma rede de laboratórios de pesquisa em universidades, centros de pesquisa e startups que são responsáveis pelo desenvolvimento e pelo risco, sendo capitalizadas por bolsas de pesquisa, investimento de capital de risco ou oferta pública de ações - IPO, sendo ainda comum a aquisição de DBFs por grandes farmacêuticas. Para a rodada de testes pré-clínicos ou clínicos ocorre a contratação de organizações de pesquisa por contrato, de manufatura, ou de desenvolvimento e manufatura (CRO, CMO e CDMO respectivamente), o que reduz o tempo dos testes. Esta sequência de colaboração seguida por terceirização torna a indústria de produtos biológicos cada vez menos verticalizada (Salerno, Matsumoto e Ferraz, 2018).

O cenário atual da indústria de produtos biológicos no país (SALERNO; MATSUMOTO; FERRAZ, 2018) envolve principalmente laboratórios públicos Bio-Manguinhos e TECPAR, ou privados como Libbs (através da Biotec) e Cristália, além de consórcios de empresas como Orygen (Eurofarma e Biolab) e Bionovis (EMS, Aché, União Química e Hypera pharma - antiga Hypermarcas) para produzir os mais diversos produtos biológicos e depois transferir tecnologia.

O Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos - Bio-Manguinhos, é a unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável por pesquisa, inovação, desenvolvimento tecnológico e pela produção de vacinas, reativos e biofármacos voltados para atender prioritariamente às demandas da saúde pública nacional. Em 2018, Bio-Manguinhos forneceu mais de 119 milhões de doses de vacinas, 5,5 milhões de frascos de biofármacos

e 6,6 milhões de kits para diagnóstico. Os produtos de Bio-Manguinhos garantem à população brasileira o acesso gratuito a imunobiológicos de alta tecnologia e permitem a redução dos gastos do Ministério da Saúde (FIOCRUZ, 2019).

O Instituto de Tecnologia do Paraná - TECPAR é uma empresa pública vinculada à Secretaria da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior do Governo do Paraná que desenvolve atividades no âmbito da inovação tecnológica, sendo essa a sua principal vocação. A entrada do TECPAR no setor de biológicos se deu por ocasião da formalização de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo para a transferência de tecnologia de seis medicamentos biológicos.

A Libbs (Biotec) possui instalações em Embu das Artes (SP) para a produção de anticorpos monoclonais e contou com o investimento de BNDES e FINEP. A capacidade de produção será de 400 Kg de produto/ano com tecnologia single-use, ou seja, o uso de bolsas descartáveis para o revestimento dos biorreatores, que conferem flexibilidade de produção e otimização do processo, já que as bolsas descartáveis dispensam operações de descontaminação e limpeza (LIBBS FARMACÊUTICA, 2019).

A Cristália, em Itapira (SP), foi a primeira empresa nacional a inaugurar uma planta industrial de biotecnologia de anaeróbicos (2013) que produziu insumo para uma pomada para tratamento de feridas e queimaduras em processo inovador, com insumo de origem nacional. Em 2014, a unidade de biotecnologia obteve o Certificado de Boas Práticas de Fabricação - CBPF para a produção de um insumo para o câncer de mama, um imunossupressor e um hormônio para o déficit de crescimento.

A Orygen é uma joint venture entre Eurofarma e Biolab, porém embora os planos iniciais previssem a construção de uma fábrica em São Carlos, a operação será menor e instalada na sede da Eurofarma.

A Bionovis é uma joint venture formada por Aché, EMS, Hypera Pharma (ex-Hypermarcas) e União Química. A empresa possui oito produtos no pipeline voltados para a oncologia e a imunologia/inflamação. A empresa captou investimento do BNDES para a construção de uma fábrica em Valinhos (SP); a capacidade projetada é de 400Kg de produtos biológicos.

A Tabela 13 ilustra um extrato da planilha geral das Parcerias de Desenvolvimento Produtivo - PDP de produtos relacionados como biológicos. Não foram relacionadas na tabela as vacinas ou os hemoderivados, apenas os relacionados como biotecnológicos, que são o foco deste estudo.

Tabela 13: Extrato da Planilha Geral de Medicamentos biotecnológicos participantes de PDP.

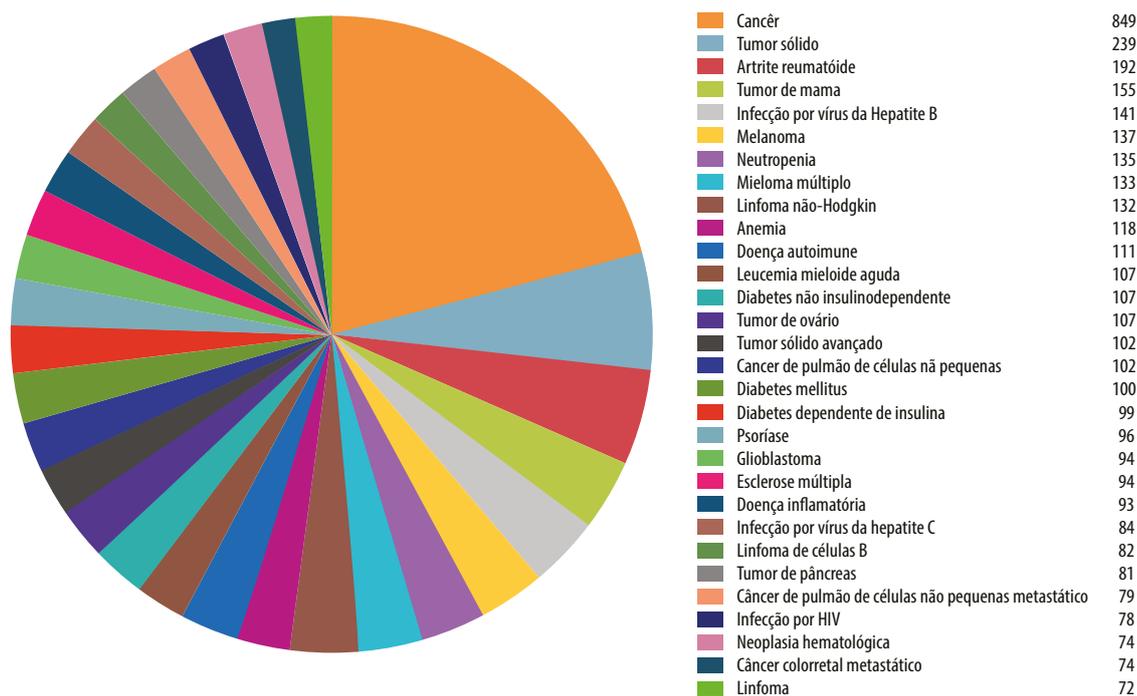
Ano de Submissão / Termo de Compromisso (TC)	Produto	Apresentação	Instituição Pública	Detentora ou desenvolvedora da Tecnologia do Produto	Entidade Privada - IFA	Fase	% demanda
2017	Tocilizumabe	Solução Injetável frasco com 4mL (20mg/mL)	Bio-Manguinhos	-	Bionovis	I	100
TC nº 19/2013 TA nº 08/2014 TC nº 03/2017	Adalimumabe	Solução Injetável (40mg/0,8 mL)	Bio-Manguinhos	-	Bionovis	II Suspensa*	40
TC nº 13/2017 TC nº 05/2018	Adalimumabe	Solução Injetável (40mg/0,8mL)	Butantan	Libbs	-	II Suspensa*	10 20
TC nº 07/2017	Adalimumabe	Solução Injetável (40mg/0,8mL)	TECPAR	Pfizer	Orygen	II Suspensa*	30
TC nº 16/2013 TC nº 04/2017	Bevacizumabe	Solução injetável (25mg/mL)	Bio-Manguinhos	-	Bionovis	II	25
TC nº 14/2013	Bevacizumabe	Solução injetável (25mg/mL)	Butantan	Libbs	-	II	25
TC nº 08/2017	Bevacizumabe	Solução injetável (25mg/mL)	TECPAR	Pfizer	Orygen	II Suspensa*	50
TC nº 02/2018	Certolizumabe	Seringa preenchida (200mg/mL)	Bio-Manguinhos	Bionovis	-	II	100
TC nº 28/2013 TC nº 11/2014	Etanercepte	Solução injetável (50mg/ml) Pó liofilizado 25mg	Butantan	Libbs	-	II Suspensa*	20
TC nº 09/2017	Etanercepte	Solução injetável (25mg; 50mg)	TECPAR	Cristália	Alteogen	II Suspensa*	20
TC nº 03/2018	Golimumabe	Solução injetável (50mg)	Bio-Manguinhos	Janssen-Cilag	Bionovis	II	100
TC nº 10/2017	Infliximabe	Pó para solução injetável frasco com 10mL (100mg)	TECPAR	Pfizer	Orygen	II Suspensa*	50
TC nº 02/2017	Insulina (NPH e Regular)	Suspensão injetável (100 UI/mL)	FUNED	Biommm	Biommm	II (Suspensa)	50
TC nº 06/2018	Palivizumabe	Pó para solução injetável (50mg, 100mg)	Butantan	Libbs	-	II	100
TC nº 03/2012 TA nº 12/2014	Rituximabe	Solução injetável frasco com 50mL (10mg/mL)	Bio-Manguinhos	-	Bionovis	II	50
TC nº 21/2013	Rituximabe	Solução injetável frasco com 50mL (10mg/mL)	Butantan	Libbs	-	II	30
TC nº 11/2017	Rituximabe	Solução injetável frasco com 50mL (10mg/mL)	TECPAR	Pfizer	Orygen	II Suspensa*	20
TC nº 26/2013 TC nº 16/2017	Somatropina	Pó para solução injetável (4, 12, 16, 30 UI)	Bio-Manguinhos	Cristália	-	II	70
TC nº 24/2013 TA nº 05/2014 TC nº 06/2017	Trastuzumabe	Pó para solução injetável (150mg; 440mg)	Bio-Manguinhos	Samsung Bioepis	Bionovis	II Suspensa*	40
TC nº 14/2017	Trastuzumabe	Pó para solução injetável (150mg; 440mg)	Butantan	Libbs	-	II Suspensa*	20
TC nº 11/2010	Betainterferona 1A	Solução injetável (22µg; 44µg)	Bio-Manguinhos	Merck (MSD)	Bionovis	III	100
TC nº 02/2012 TA nº 10/2014 TC nº 05/2017	Etanercepte	Solução injetável (25mg/0,5ml; 50mg/mL)	Bio-Manguinhos	Samsung Bioepis	Bionovis	III	60
TC nº 32/2013 TA nº 01/2014	Infliximabe	Pó para solução injetável frasco com 10mL (100mg)	Bio-Manguinhos	Janssen-Cilag	Bionovis	III	50
TC nº 01/2017	Insulina (NPH e Regular)	Suspensão injetável (100 UI/mL)	Bahiafarma	INDAR, PrJSC	-	III Suspensa*	50
TC nº 12/2017	Trastuzumabe	Pó para solução injetável (150mg)	TECPAR	F. Hoffmann-La Roche	Axis Biotec	III Suspensa*	40
TC nº 10/2010	Alfatiligerase	Pó para solução injetável (200 U)	Bio-Manguinhos	Protalix Biotherapeutics	-	IV Suspensa*	100

Fonte: Brasil. MS, 2019a; 2019b

Visando obter um panorama dos produtos biológicos que estão em desenvolvimento neste momento no mundo foi realizada uma busca nas bases de dados Cortellis (Clarivate Analytics).

A busca indicou que a principal classe terapêutica dos produtos biológicos em desenvolvimento é a dos oncológicos, sem especificação do tipo de câncer (Figura 21), seguido por tipos específicos de tumores, doenças autoimunes e causadas por vírus. Em linhas gerais, tanto os produtos em desenvolvimento de base sintética quanto os biológicos apresentam em sua maioria as mesmas classes terapêuticas.

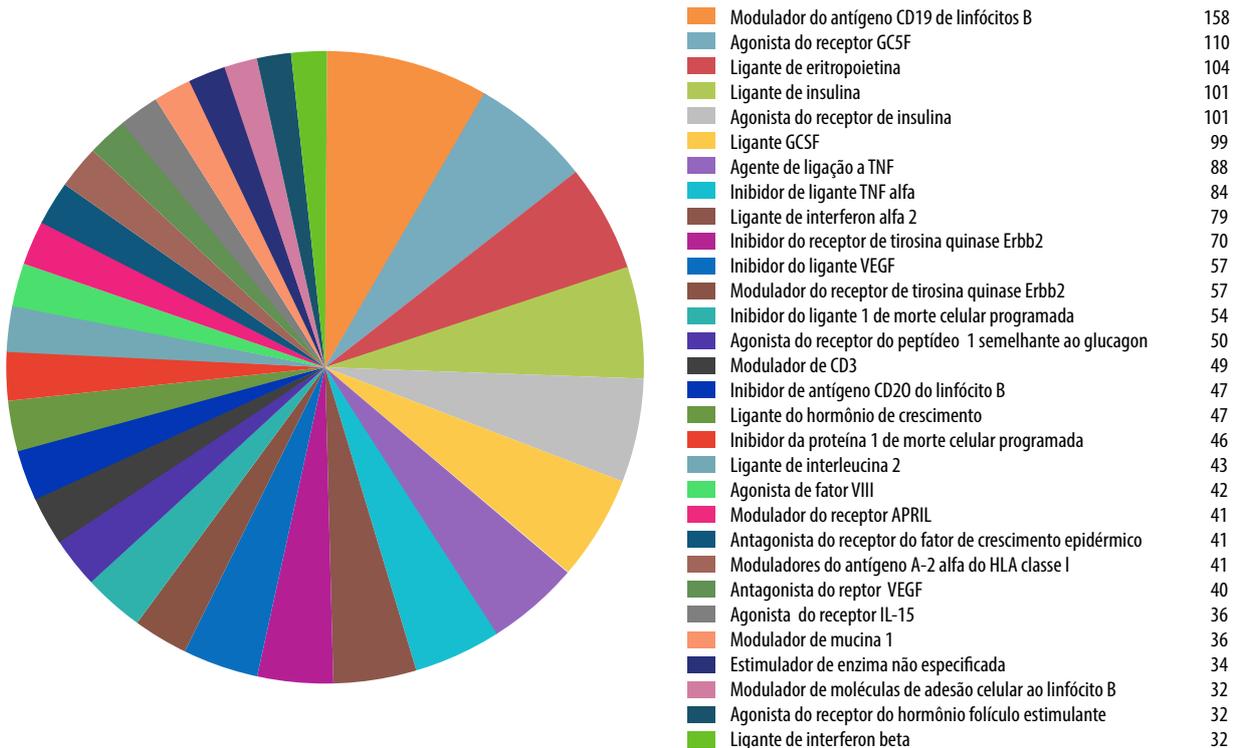
Figura 21. Principais classes terapêuticas dos produtos de base biológica em desenvolvimento no mundo.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

A busca por alvos terapêuticos dos produtos de base biológica em desenvolvimento pode ser vista a seguir (Figura 22), e novamente alguns alvos terapêuticos para produtos biológicos coincidem com os dos produtos sintéticos.

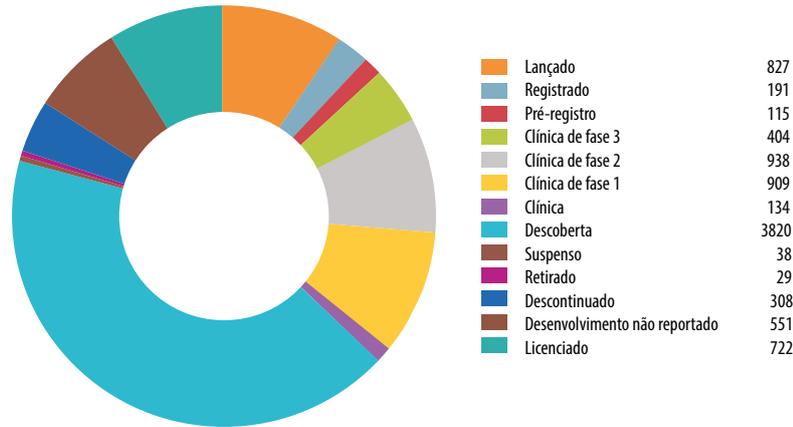
Figura 22. Principais alvos terapêuticos dos produtos de base biológica em desenvolvimento no mundo.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

Em relação aos estágios de desenvolvimento, pode-se observar que a maioria dos novos produtos de origem biológica se encontra no estágio de descoberta com larga vantagem sobre os outros estágios (Figura 23). Na fase de descoberta há quase quatro mil produtos de origem biológica, aproximadamente a metade dos correspondentes de origem sintética na mesma fase, o que contradiz a ideia de que num futuro próximo os fármacos de origem sintética sejam substituídos pelos de base biológica.

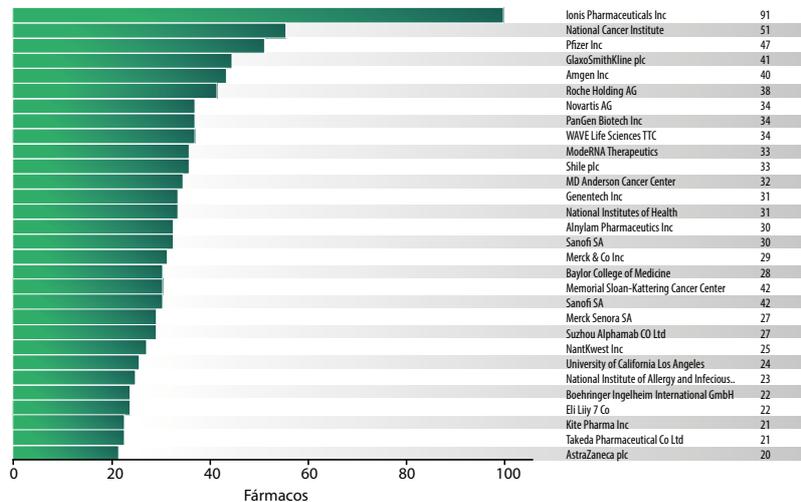
Figura 23. Estágios de desenvolvimento dos produtos de base biológica em desenvolvimento no mundo.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

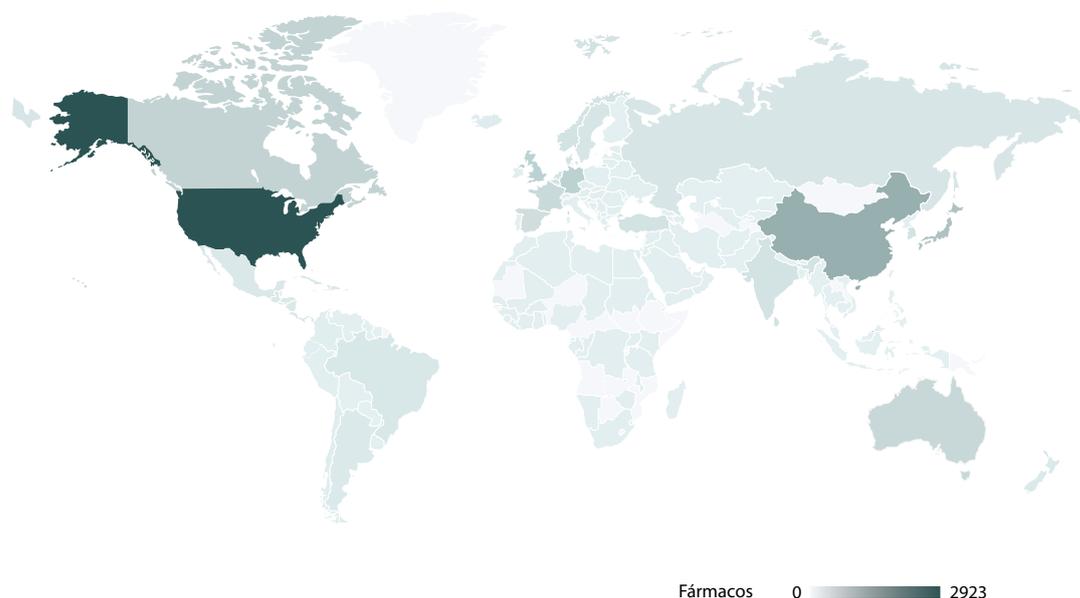
Os principais atores no desenvolvimento de novos produtos biológicos foram também mapeados. Ao contrário dos produtos de base sintética, no caso dos biológicos podem ser encontradas não somente empresas farmacêuticas tradicionais, mas também empresas especializadas em biotecnologia e até uma universidade. (Figura 24). Em relação à distribuição geográfica dos atores, a distribuição reproduz a dos produtos de base sintética, evidenciando os EUA como principal, seguidos pela China (Figura 25).

Figura 24. Principais atores dos produtos em desenvolvimento de base biológica.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

Figura 25. Distribuição geográfica dos principais atores de produtos de base biológica.



Fonte: elaboração própria a partir da base Cortellis, 2019

Produção de biológicos - panorama para 2030

A primeira tendência observada para o setor de biológicos é o aumento do consumo de biológicos, como indicado pelo crescimento anual de vendas de 12% deste segmento no mundo. Além disso, a mudança do perfil epidemiológico com envelhecimento da população aumenta a demanda por medicamentos biológicos direcionados ao enfrentamento de condições como as neoplasias. O crescimento do mercado de biológicos se dá pela entrada de produtos biológicos novos (inovadores) e também pelo aumento no consumo dos produtos biológicos (não novos, biossimilares).

A expansão do mercado de biológicos é outra tendência, observada para além de EUA, Europa e Japão, também para Ásia e América Latina. O lançamento de um projeto piloto pela OMS para a pré-qualificação de biossimilares representa um primeiro passo para tornar os medicamentos mais caros para câncer disponíveis

a populações de renda média e baixa. Além disso, biossimilares pré-qualificados podem ser elegíveis para a compra por agências da ONU (OMS, 2017).

Inicialmente os biossimilares tinham como destino apenas os pacientes não tratados (naïve) devido ao receio da mudança de um produto de referência e o respectivo biossimilar. Entretanto, estudos mostram que tal preocupação antecipada parece desproporcional, o que pode indicar um aumento no consumo de biossimilares, bem como na produção (Inotai et al., 2017).

Especialistas propõem o estabelecimento de um comparador de referência global para não ser necessário demonstrar evidências de similaridade em cada país (inicialmente EUA e UE), desde que o biossimilar obedeça aos critérios descritos a seguir, o que facilitaria a adoção de biossimilares (Webster & Woollett, 2017):

- O biológico de referência selecionado é aprovado em um país que adotou formalmente os dispositivos do Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos em Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH);
- O biológico de referência selecionado e o biológico de referência licenciado localmente compartilham a mesma forma farmacêutica, a rota de administração, o conteúdo de ingrediente ativo, e a composição de excipientes. Se houver diferença nos excipientes, os dados devem mostrar que estas diferenças não causam diferentes efeitos clínicos;
- Deve haver evidência publicamente disponível que o biológico de referência selecionado e o licenciado localmente foram aprovados com base em segurança clínica, efetividade e outros dados;
- As empresas detentoras dos medicamentos biológicos novos (inovadores) já utilizam estratégias para dificultar a comercialização de biossimilares, como, por exemplo, o desenvolvimento de um produto melhorado (*biobetter*) utilizando uma nova formulação patenteada e a remoção do antigo medicamento. Isto levanta questões sobre qual medicamento será usado como referência no processo de registro do biossimilar (Huml et al., 2018).

São esperados o aumento no número de aprovações de biossimilares e, ao mesmo tempo, o aumento no número de litígios judiciais a respeito de patentes de produtos biológicos. Entre os litigantes podem constar empresas pequenas de biotecnologia, startups, produtores tradicionais de genéricos (Huml et al., 2018).

É esperada a entrada de novos atores no segmento de produção de biológicos. Embora empresas farmacêuticas tradicionais apareçam como principais atores, transferindo-se os portfólios de pequenas para grande moléculas, novos entrantes são esperados. Ainda que a escala de produção de biossimilares seja menor que a escala do produto de referência, são esperadas novas unidades planejadas para a eficiência e conduzidas por funcionários de maior qualificação com recursos de automação. Torna-se então um desafio para as novas empresas a contratação de profissionais qualificados para operar estas unidades.

É esperada uma maior tendência à agilidade das empresas de biossimilares para entrar nos mercados. Para isso, são previstas decisões ousadas de onde investir, realocações de recursos visando maiores ganhos posteriores, e parcerias para captar oportunidades (Chen et al., 2019).

Outra tendência observada é o crescimento de novas classes de produtos biológicos que trilham o sucesso alcançado por proteínas recombinantes e anticorpos monoclonais, tais como as terapias celulares ou genéticas (Rader & Langer, 2018).

A produtividade de anticorpos monoclonais teve aumento significativo nas últimas três décadas de 0,1g/L para valores atuais de 3,8g/L, e a tendência é que esta produtividade continue a trajetória de aumento.

É esperada também uma melhoria nos processos de purificação (*downstream*). Embora os processos de purificação sejam baseados em cromatografia, já há processos baseados em membranas, cromatografia multicoluna ou em fluxo contínuo, ou separação acústica de cadência (CAS) que usa ondas sonoras para fisicamente deslocar impurezas e facilitar sua remoção (Langer, 2017; Rader & Langer, 2018).

Na parte *upstream*, a produção utilizando sistemas *single-use* que usam partes descartáveis facilitando os processos de limpeza e aumentando a produtividade dominou nas escalas pré-comercial (P&D) e clínica, enquanto a produção em reatores de aço inoxidável predominou em escala industrial. Numericamente, há atualmente no mundo mais unidades de produção sendo implementadas em formato *single-use*, porém paralelamente há unidades de aço inoxidável superdimensionadas com capacidade superior a 500 milhões de litros de capacidade total, como da Samsung e Celltrion da Coreia do Sul, que usufruem da economia de escala.

Na área de materiais para embalagem, é tendência aumentar o uso de polímeros inertes, tais como fluoropolímeros, ou polímeros oriundos de olefinas cíclicas que são inertes, leves, resistentes, não acumulam íons metálicos lixiviados que podem degradar as proteínas recombinantes e podem ser moldados, sendo assim mais adequados que vidro e metal no transporte e na estocagem dos produtos biológicos (Langer, 2017).

Dada a dificuldade de formular biológicos em comprimidos ou cápsulas, o uso de sistemas de administração (*delivery*) como seringas pré-preenchidas é tendência, que diminuiu o risco de mau uso e a presença de rejeito causado pelo excesso do produto biológico não utilizado. Entretanto, já há evidências que o óleo de silicone utilizado como lubrificante em êmbolos de seringas, embora não tóxico, cause certa agregação em proteínas recombinantes.

Em relação aos países produtores, China e Índia que atualmente possuem cada um 10% do volume total de biorreatores no mundo aparecem com tendência de crescimento. Comparando os dois países em termos de produção de biológicos, a China realiza movimentos para se tornar um produtor de escala global e atuar em mercados mais regulados, enquanto a Índia foca seus esforços para mercados menos regulados. Além disso, a China possui menos problemas de infraestrutura (acesso a terra, eletricidade, e tratamento de rejeitos) que a Índia, além de contar com coordenação do governo e subsídios às empresas. Portanto, a China sobrepujará

a Índia em termos de produção de biológicos, e se move no caminho de passar de produtos biológicos para biológicos novos. Em termos de processo, a China utiliza reatores em aço inoxidável como os utilizados nas empresas tradicionais de produção de vacinas, porém novas empresas influenciadas por novas práticas na Europa e nos EUA já empregam sistemas *single-use* (Langer, 2017).

Será possível observar o crescimento do setor de suprimentos, consumíveis ou serviços para a produção de biológicos, incluindo maior oferta de empresas de CRO ou CMO.

No Brasil, a tendência é que haja a fabricação de produtos biológicos, com estímulos pelas PDP, porém ainda não há indicação da fabricação de produtos biológicos novos, com os produtores focando apenas nos ditos biossimilares. Não é vislumbrado um crescimento do setor de suprimentos para atender a demanda nacional, dado o pequeno número de empresas que atuam no segmento de biológicos. Entretanto, mesmo nesse contexto, por meio da Portaria GM/MS nº 1.160/2018, de 16 de maio de 2018, o Ministério da Saúde instituiu o Grupo de Trabalho intitulado “Grupo de Trabalho da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)”. A finalidade definida para tal Grupo de Trabalho é a de “discutir os temas pertinentes à pesquisa, desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento do uso de medicamentos biológicos fornecidos pelo SUS” (Brasil, Câmara dos Deputados, 2018).

Conclusão

Neste capítulo foi apresentado um panorama atual e perspectivas para 2020 da produção de medicamentos, insumos farmacêuticos ativos e produtos biológicos no país.

A produção de medicamentos no país é considerada bem estabelecida e apresenta uma tendência de crescimento, podendo haver migração de portfólios de produtos

mais simples para os mais complexos e de maior valor agregado. Em relação ao parque fabril, pode-se concluir que o mesmo atende às necessidades tecnológicas atuais e não são altos os investimentos para o atendimento de demandas futuras.

Na área farmoquímica, não foram identificadas grandes mudanças no parque atual em relação ao estudo diagnóstico de 2013, além de mudanças de atores, permanecendo suas fragilidades ora identificadas tais como a inexistência da produção de IFAs de antibióticos, a necessidade de construção de mais plantas para a produção de oncológicos e a expansão da capacidade de produção de IFAs das outras classes. São perspectivas o uso de novas tecnologias na produção farmoquímica, como as reações em fluxo contínuo, a produção de maior complexidade tecnológica e o custo e, finalmente, a aprovação de projeto de lei que incentive a produção nacional de IFAs para doenças negligenciadas.

O aumento das exigências regulatórias (produção seguindo as BPF) associado à implementação de políticas ambientais têm acarretado o fechamento de unidades fabris na China causando uma retração na oferta de IFA. Isto posto, identifica-se uma oportunidade para o fortalecimento das indústrias já estabelecidas e o surgimento de novos atores industriais, particularmente no Brasil, em Israel e na Irlanda.

Embora seja clara a expansão de medicamentos de base biológica, observa-se que ainda há a predominância de medicamentos de base sintética. Esta observação pode ser respaldada pelo portfólio de produtos em desenvolvimento. Assim, há espaço para o crescimento deste setor.

Na área biológica, há a perspectiva da expansão do mercado para além de EUA, Europa e Japão, e a demanda cada vez maior por medicamentos desta classe deve, em parte, ser suprida por consórcios de empresas nacionais (*joint ventures*). Com isso, há uma tendência de produção nacional de biossimilares, que, todavia, carece de desenvolvimento de projetos que resultem em produtos biológicos novos.

Em relação ao tamanho do parque fabril destinado à produção de produtos biológicos, observa-se uma necessidade de expansão. Atualmente são poucas as

unidades fabris em operação. Portanto, com a demanda crescente desta classe de produtos, há uma oportunidade para o crescimento do setor.

Existe ainda a perspectiva da expansão do uso de novas tecnologias, tais como células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC) e CRISPR/Cas9, entre outras envolvendo células modificadas ou ferramentas de modificação de genes.

Por fim, ressalta-se a necessidade de forte investimento em infraestrutura para a ampliação dos parques fabris farmoquímico e biotecnológico, acompanhado de equivalente investimento em PD&I, visando evitar o aumento da dependência externa e o déficit da balança no segmento industrial farmacêutico.

Referências Bibliográficas

ABIFINA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE QUÍMICA FINA, BIOTECNOLOGIA E SUAS ESPECIALIDADES. O que falta para o Brasil gerar inovações? *Revista Facto*, v. 41, p. 10–15, 2014.

ABIFINA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE QUÍMICA FINA, BIOTECNOLOGIA E SUAS ESPECIALIDADES. *Estatísticas*. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/estatisticas_saldo.php>. Acesso em: 25 ago. 2019.

ABIQUIFI - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS. *Mercado - Abiquifi*. Disponível em: <<http://abiquifi.org.br/mercado>>. Acesso em: 20 jul. 2019.

AMGEN. *Biologics and biosimilars: an overview*, 2017. Disponível em: <https://www.amgenbiosimilars.com/pdfs/pages-from-amgen-biosimilars-booklet_e-version-final.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2019

AMGEN. *Clinical and scientific considerations for biosimilars*, 2018. Disponível em: <<https://www.amgenbiosimilars.com/pdfs/Clinical%20and%20Scientific%20Considerations%20for%20Biosimilars.%20USA-BIO-058953.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2019.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009*. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências. 2009.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução da diretoria colegiada, RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010*. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2010.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 69, de 08 de dezembro de 2014*. Estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de insumos farmacêuticos ativos sejam adequados, de modo a garantir qualidade e permitir seu uso na elaboração de produtos farmacêuticos. . 2014.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2017*. Anvisa, 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>>. Acesso em: 20 jul. 2019

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Anvisa prepara candidatura ao Comitê Gestor do ICH. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-prepara-candidatura-ao-comite-gestor-do-ich/219201/pop_up?inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dpop_up%26p_p_mode%3Dview%26p_r_p_564233524_tag%3Dich>. 2019a

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Zerada fila de registro de insumos farmacêuticos - Notícias - Anvisa. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-zera-fila-de-registro-de-insumos-farmaceuticos/219201?p_p_auth=nnXwLHRj&inheritRedirect=false>. Acesso em: 1 nov. 2019b.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Relatório de Análise de Impacto Regulatório*. Brasília: Anvisa, 2019c.

ARREPIA, D. B.; COSTA, J. C.; TABAK, D. Registro de insumos farmacêuticos ativos: impactos e reflexos sobre as indústrias farmoquímica e farmacêutica instaladas no Brasil. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 0, n. 0, p. 439/224, 30 abr. 2015.

BRASIL, Câmara dos Deputados. *Projeto de Lei PL 10096/2018*. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a produção nacional de insumos farmacêuticos ativos estratégicos para o tratamento de doenças negligenciadas. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria N 1.160, de 16 de maio de 2018*. Institui Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*. 2018, Sec. 1, p. 71.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) - Suspensas - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados*. Ministério da Saúde, 2019a. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/24/Medicamento--Vacina-e-Hemoderivados---Parcerias-Vigentes---Parcerias-Suspensas.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. *Propostas de Projeto de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - Aprovadas - Medicamentos, Vacinas e Hemoderivados*. Ministério da Saúde, 2019b. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/06/Documentos---Propostas-de-Projeto-de-PDP---Medicamentos---2017-----2018---Propostas-de-Projeto-de-PDP-aprovadas-de-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 23 set. 2019.

BURLING, J. N.; SHAH, P. V. Secondary pharmaceuticals manufacturing. *Occupational Medicine* (Philadelphia, Pa.), v. 12, n. 1, p. 29–48, mar. 1997.

CARTAXO, R.; ANTUNES, A. M. DE S.; MAGALHÃES, J. L. DE. Produção de fármacos e medicamentos no Brasil: uma proposta de metodologia para priorização da lista estratégica no âmbito do SUS. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, v. 8, n. 4, 19 dez. 2014.

CASTANHEIRA, L. G.; BARBANO, D. B. A.; RECH, N. Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil. *Biologicals, Evaluation of Similar Biotherapeutic products: Scientific and Regulatory Challenges*. v. 39, n. 5, p. 308–311, 1 set. 2011.

CGEE - CENTRO DE GESTÃO E ESTUDOS ESTRATÉGICOS. *Competências para inovar na indústria farmacêutica brasileira*. 2017. Brasília: Centro de Gestão e Estudos Estratégicos, 2017.

CHEN, Y. *et al.* *The biosimilars market: Five things you need to know*. Disponível em: <<https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/five-things-to-know-about-biosimilars-right-now>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

CLARIVATE ANALYTICS. Cortellis Competitive Intelligence. Acesso em: 1 set. 2019.

COGAN, D.; KARRAR, K.; JAYASREE K. I. Shortages, stockouts and scarcity. The issues facing the security of antibiotic supply and the role for pharmaceutical companies. *Access to Medicine Foundation*, 2018. Disponível em: <https://acesstomedicinefoundation.org/media/atmf/Antibiotic-Shortages-Stockouts-and-Scarcity_Access-to-Medicine-Foundation_31-May-2018.pdf>. Acesso em: 26 ago. 2019

COLLUCCI, C. *Saída de fábricas do Brasil preocupa setor farmacêutico*. Disponível em: <<https://www1.folha.uol.com.br/mercado/2019/04/saida-de-fabricas-do-brasil-preocupa-setor-farmacutico.shtml>>. Acesso em: 20 jul. 2019.

COSTA, J. C. S. DA *et al.* Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, v. 8, n. 4, 19 dez. 2014.

CPA- CHEMICAL PHARMACEUTICAL GENERIC ASSOCIATION. *The world API market*. CAP, 2013. Disponível em: <http://www.cpa-italy.org/Resources/Scheda_presentazione_2013.pdf>. Acesso em: 2 nov. 2019

CPI - CHEMICAL PHARMACEUTICAL INGREDIENT. *Pharma Outlook: 12 Trends to Watch in 2019*, 2019. Disponível em: <<https://www.cphi.com/europe/visit/news-and-updates/pharma-outlook-12-trends-watch-2019>>. Acesso em: 20 jul. 2019

EPR - EUROPEAN PHARMACEUTICAL REVIEW. Global APIs market predicted to reach \$245.2 billion by 2024. *European Pharmaceutical Review*, 2019. Disponível em: <<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/82781/global-api-market-growth/>>. Acesso em: 20 jul. 2019

EVALUATEPHARMA. *World Preview 2019, Outlook to 2024*. 2019. Disponível em: <https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf>. Acesso em: 25 out. 2019

FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. *Estratégia Fiocruz para Agenda 2030*. 2017. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/estrategia-fiocruz-para-agenda-2030>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

FIOCRUZ. BIO-MANGUINHOS. *Quem somos*. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/home/quem-somos>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

FRANÇOSO, M. S.; STRACHMAN, E. A indústria farmacêutica no Brasil e na Índia: um estudo comparativo. *Revista de Economia*, v. 39, n. 1, 23 jul. 2013.

FRANCULINO, K. A. DA S.; GOMES, R. Public policies and competitiveness in the pharmaceutical industry: The case of Brazil and India. *Espacios*, 1 jan. 2017.

GADELHA, C. A. G.; TEMPORÃO, J. G. Desenvolvimento, Inovação e Saúde: a perspectiva teórica e política do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, n. 6, p. 1891–1902, jun. 2018.

GUENNIF, S.; RAMANI, S. V. Explaining divergence in catching-up in pharma between India and Brazil using the NSI framework. *Research Policy*, v. 41, n. 2, p. 430–441, 1 mar. 2012.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J. *The development of the pharmaceutical industry in Brazil and India: technological capability and industrial development*. 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/228859162_The_development_of_the_pharmaceutical_industry_in_Brazil_and_India_technological_capability_and_industrial_development>. Acesso em: 20 jul. 2019

HUML, R. A. *et al.* *Trends in Biosimilars: Innovative Approaches to Expediting Development*. Disponível em: <<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2018/6/trends-in-biosimilars-innovative-approaches-to-ex>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

IEDI - INSTITUTO DE ESTUDOS PARA O DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. *A indústria farmacêutica no Brasil: evolução recente e desafios futuros*. Disponível em: <http://iedi.org.br/cartas/carta_iedi_n_766.html>. Acesso em: 2 nov. 2019.

INOTAI, A. *et al.* Is there a reason for concern or is it just hype? - A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 17, n. 8, p. 915–926, 2017.

INTERFARMA - ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. *Guia 2018 : Dados do setor*. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/dados_do_setor/>. Acesso em: 16 out. 2019.

JARDINE, J. *2019's Top Trends in the Pharmaceutical Industry*. Disponível em: <<https://www.mastercontrol.com/gxp-lifeline/3-trends-shaping-the-pharma-industry-in-2019>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

LAFORCE, R. Evolution never stops in the pharma industry. *TKS Publisher*, 2016. Disponível em: <https://www.teknoscienze.com/tns_article/evolution-never-stops-in-the-pharma-industry/>. Acesso em: 2 nov. 2019

LANGER, E. 2017 *Biopharmaceutical Trends* — Opportunities For The New Year. Disponível em: <<https://www.bioprocessonline.com/doc/biopharmaceutical-trends-opportunities-for-the-new-year-0001>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

LIBBS FARMACÊUTICA. *Biotec, Aqui o Futuro Já Chegou* - Conheça o Nosso Portfólio Libbs Farmacêutica – Porque se trata da vida, 2019. Disponível em: <<https://www.libbs.com.br/futuro/biotec/>>. Acesso em: 2 nov. 2019

MARKET WATCH. *Biologics Market 2019* Global Industry Demand, Recent Trends, Size and Share Estimation by 2023 with Top Players. MarketReportsWorld.com - MarketWatch. Disponível em: <<https://www.marketwatch.com/press-release/biologics-market-2019-global-industry-demand-recent-trends-size-and-share-estimation-by-2023-with-top-players---marketreportsworldcom-2019-05-09>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

MENDES, F. M. L.; ANTUNES, A. M. DE S.; CARTAXO, R. J. A. Key Molecules in Antiretrovirals' Synthesis. *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 3, 2012.

MITIDIERI, T. L. *et al.* Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira?: reflexões e propostas para políticas públicas. *BNDES Setorial* 41, p. 43-78, mar. 2015.

MORROW, T.; FELCONE, L. H. Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnology Healthcare*, v. 1, n. 4, p. 24–29, set. 2004.

NOVAIS, L. F.; QUINTÃO, M. A.; CAGNIN, R. F. *Panorama mundial e brasileiro do setor farmacêutico*. IEDI, 2016. Disponível em: <https://iedi.org.br/media/site/artigos/20161229_setorfarmaceutico.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2019

NUSIM, S. (Ed.). *Active pharmaceutical ingredients: development, manufacturing, and regulation*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2010.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *General policies for monoclonal antibodies*. INN. Working Document 09.251. WHO, 2009. Disponível em: <<https://www.who.int/medicines/services/inn/Generalpoliciesformonoclonalantibodies2009.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2019

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *WHO to begin pilot prequalification of biosimilars for cancer treatment*. WHO, 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/detail/04-05-2017-who-to-begin-pilot-prequalification-of-biosimilars-for-cancer-treatment>>. Acesso em: 20 jul. 2019

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Ten threats to global health in 2019*. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>>. Acesso em: 26 fev. 2019.

ONU - ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. *Agenda 2030*. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/pos2015/agenda2030/>>. Acesso em: 1 nov. 2019.

OTTO, R.; SANTAGOSTINO, A.; SCHRADER, U. *Rapid growth in biopharma: Challenges and opportunities*. McKinsey. Disponível em: <<https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/rapid-growth-in-biopharma>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

PALMEIRA-FILHO, P. L.; ANTUNES, A.; BOMTEMPO, J. V. *The pharmaceutical industry in Brazil: Is innovation the next step for the domestic industry?* TKS Publisher, 2012. Disponível em: <https://www.teknoscienze.com/tns_article/the-pharmaceutical-industry-in-brazil-is-innovation-the-next-step-for-the-domestic-industry/>. Acesso em: 2 nov. 2019

PANORAMA FARMACÊUTICO. *Genéricos completam 20 anos e lideram crescimento em unidades*. Panorama Farmacêutico, 20 maio 2019. Disponível em: <<https://panoramafarmacutico.com.br/2019/05/20/genericos-completam-20-anos-e-lideram-crescimento-em-unidades/>>. Acesso em: 2 nov. 2019

PFIZER. *Medicamentos Biológicos e Biossimilares*. 2014. Disponível em: <<https://www.labnetwork.com.br/wordpress/wp-content/uploads/2014/07/Manual-Medicamentos-Biol%C3%B3gicos-e-Biossimilares.pdf>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

RADER, R. A.; LANGER, E. S. *Biopharma Manufacturing Markets*. Disponível em: <https://www.contractpharma.com/issues/2018-05-01/view_features/biopharma-manufacturing-markets/>. Acesso em: 2 nov. 2019.

REYNOLDS, E. B.; ZYLBERBERG, E.; CAMPO, M. V. DEL. *Brazil's Role in the Biopharmaceutical Global Value Chain*. Working paper MIT, 2016. Disponível em: <<https://ipc.mit.edu/sites/default/files/2019-01/16-004.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2019

RODRIGUES, P. H. A.; COSTA, R. D. F. DA; KISS, C. A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 28, n. 1, 24 maio 2018.

RUDNER, J. *Trends in the API industry that you should be aware of*. Disponível em: <<https://www.tapi.com/tapi-news-lobby/trends-in-the-api-industry-that-you-should-be-aware-of-2019/>>. Acesso em: 2 nov. 2019.

SALERNO, M. S.; MATSUMOTO, C.; FERRAZ, I. Biofármacos no Brasil: características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. *Texto para discussão 2398*, IPEA - Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2018. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf>. Acesso em: 20 jul. 2019

SCOTT, T.; OLDENHOF, C. *High Level Group on Chemicals. A 25-Year Landslide in the Manufacture and Business of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) in Europe between 1983 - 2008*. 2008. Disponível em: <<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/12086/attachments/1/translations/en/renditions/native>>. Acesso em: 20 jul. 2019

SINDUSFARMA - SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS. *Perfil da indústria farmacêutica*. SINDUSFARMA, 2017. Disponível em: <https://sindusfarma.org.br/Perfil_IF2017.pdf>. Acesso em: 25 out. 2019

SINDUSFARMA - SINDICATO DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS. *Perfil da indústria farmacêutica*. SINDUSFARMA, 2018. Disponível em: <<http://sindusfarma.org.br/arquivos/Perfil-IF2018.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2019

SOARES, T. T. F. *et al. Do protecionismo ao novo desenvolvimentismo: a indústria farmoquímica brasileira*. Rio de Janeiro: Editora Interciência Ltda, 2015.

SORTE JUNIOR, W. F. The production and R&D structure of the Brazilian pharmaceutical industry: the role of public procurement and public drug production. *Global Public Health*, v. 7, n. 10, p. 1062–1079, 2012.

SOUZA, R. O. M. A. DE; WATTS, P. Flow processing as a tool for API production in developing economies. *Journal of Flow Chemistry*, v. 7, n. 3–4, p. 146–150, set. 2017.

STEINER, F. *A internacionalização das empresas farmacêuticas nacionais brasileiras*. 2019. 218 p. Tese (Doutorado em Economia) —Instituto de Economia da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2019.

TAIT, K. D. Pharmaceutical Industry. In: Stellman, J.M. (Ed). *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*. 4. ed. Geneva: International Labour Office, 1998.

VARGAS, M. A. *et al.* Indústrias de base química e biotecnológica voltadas para a saúde no Brasil: panorama atual e perspectivas para 2030. In: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Ed.). *A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: desenvolvimento produtivo e complexo da saúde*. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. v. 5p. 31–78.

VIDAL, T. J.; FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, n. 12, 2018.

WEBSTER, C. J.; WOOLLETT, G. R. A “Global Reference” Comparator for Biosimilar Development. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*, v. 31, n. 4, p. 279–286, ago. 2017.

YUGUE, R. T. *et al.* *Innovation on expired patent medicines in the brazilian pharmaceutical industry*. Managing technological entrepreneurship: the engine for economic growth, 2018 Conferência Internacional de Portland sobre Gerenciamento de Engenharia e Tecnologia (PICMET); Número de acesso INSPEC : 18149930; DOI: 10.23919 / PICMET.2018.8481933

Este livro foi reeditado em acesso aberto, podendo ser baixado e acessado *online* em *tablets*, *smartphones*, telas de computadores e em leitores de *ebooks*.

Produção Multimeios | Icict | Fiocruz
Textos compostos em Myriad Pro, Barlow e Geneva.

Rio de Janeiro, maio de 2020.

ISBN 978-6-587-66300-5



9 786587 663005

REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Instituto de Comunicação e Informação
Científica e Tecnológica em Saúde