



Textos para Discussão

**A SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS
ESTRATÉGICOS PARA A PRODUÇÃO
NACIONAL E A SAÚDE COLETIVA**



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Presidente da Fundação Oswaldo Cruz
Paulo Gadelha

SAÚDE AMANHÃ

Coordenação geral
Paulo Gadelha

Coordenação Executiva
José Carvalho de Noronha

Coordenação Editorial
Telma Ruth Pereira

Apoio técnico
Renata Macedo Pereira

Normalização bibliográfica
Monique Santos

Projeto gráfico, capa e diagramação
Robson Lima — Obra Completa Comunicação

TEXTOS PARA DISCUSSÃO

Publicação cujo objetivo é divulgar resultados de estudos desenvolvidos no âmbito do Projeto Saúde Amanhã, disseminando informações sobre a prospecção estratégica em saúde, em um horizonte móvel de 20 anos.

Busca, ainda, estabelecer um espaço para discussões e debates entre os profissionais especializados e instituições do setor.

As opiniões emitidas nesta publicação são de exclusiva e de inteira responsabilidade das autoras, não exprimindo, necessariamente, o ponto de vista da Fiocruz/MS.

O projeto Saúde Amanhã é conduzido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) com apoio financeiro do Fundo Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução deste texto e dos dados nele contidos, desde que citada a fonte. Reproduções para fins comerciais são proibidas.

URL: <http://saudeamanha.fiocruz.br/>

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F475s Figueiredo, Tatiana Aragão

A seleção de medicamentos estratégicos para a produção nacional e a saúde coletiva / Tatiana Aragão Figueiredo; Vera Lucia Edais Pepe. – Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2016.

30 p. – (Textos para Discussão; n. 21)

Bibliografia: p. 30.

1. Política Nacional de Medicamentos. 2. Produção Nacional de Saúde. 3. Saúde Coletiva. 4. Seleção de Medicamentos. I. Pepe, Vera Lucia Edais. II. Fundação Oswaldo Cruz. III. Título. IV. Série.

CDU: 615.012:614.39(81)

Textos para Discussão
Nº 21

A SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTRATÉGICOS PARA A PRODUÇÃO NACIONAL E A SAÚDE COLETIVA

Tatiana Aragão Figueiredo
Vera Lúcia Edais Pepe

Rio de Janeiro, dezembro 2016

AUTORES

Tatiana Aragão Figueiredo

Graduação em Farmácia com habilitação em indústria pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (2006) e Doutorado em Saúde Pública na Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP/ Fiocruz) (2015). Atua no momento no Núcleo de Inovação Tecnológica de Farmanguinhos, da Fundação Oswaldo Cruz, Brasil.

Vera Lúcia Edais Pepe

Graduação em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (1984) e doutorado em Medicina (Medicina Preventiva) pela Universidade de São Paulo (2002). Atualmente é pesquisadora do Departamento de Administração e Planejamento em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz, Brasil.

SUMÁRIO

Introdução	7
Diferentes olhares na seleção de medicamentos prioritários	8
Uma contribuição aos critérios de seleção de medicamentos estratégicos para a produção pública no Brasil, sob o ponto de vista da Saúde Coletiva	22
Referências Bibliográficas	26

A SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTRATÉGICOS PARA A PRODUÇÃO NACIONAL E A SAÚDE COLETIVA

1. INTRODUÇÃO

Uma importante diretriz da Política Nacional de Medicamentos diz respeito à produção pública dos medicamentos que fazem parte do elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, de forma a garantir o acesso aos medicamentos necessários à população (BRASIL, 1998). Essa produção é realizada pelos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO), cuja rede tem recebido investimentos federais para sua estruturação ao longo da última década (MAGALHÃES, 2010).

Os Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (LFO) têm sua produção voltada a dar suporte às políticas nacionais de saúde de enfrentamento e manejo clínico de doenças e de promoção do acesso a medicamentos pela população. Objetivam atender às demandas do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde, uma vez que muitos produtos, principalmente aqueles para doenças de populações negligenciadas, não são do interesse de empresas privadas. Os LFO também são considerados estratégicos no desenvolvimento de novas formulações e de novos fármacos, e, ainda, como reguladores de preços no mercado nacional (MAGALHÃES, 2010; OLIVEIRA, 2007).

No início dos anos 2000, o governo federal instalou o Fórum de Competitividade da Cadeia Produtiva Farmacêutica, visando o desenvolvimento do setor farmacêutico. Este fórum foi um importante espaço de discussão das políticas de governo e incluiu o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) e o Ministério da Saúde (MS). Em 2004, foi proposta a Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE), tendo como ponto focal a indústria farmacêutica e como objetivo fortalecer e expandir a base industrial brasileira, por meio da melhoria da capacidade inovadora das empresas (CARTAXO, 2011).

O BNDES Profarma, elaborado a fim de contribuir com a implementação da PITCE, tem como diretrizes estratégicas: elevar a competitividade do complexo industrial da saúde (CIS), contribuir para a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) e articular a política industrial e a política nacional de saúde vigentes (CARTAXO, 2011).

Em 2007, o Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS)¹ foi considerado como um dos componentes do planejamento do Ministério da Saúde, por meio do “PAC Saúde”. A produção pública de medicamentos passou a ser alvo de incentivo por diferentes contornos institucionais estabelecidos com a nova política industrial no setor saúde, e entre os instrumentos adotados estão as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) (MACHADO *et al.*, 2010; HASENCLEVER, 2014).

¹ Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS): sistema produtivo da saúde que contempla as indústrias farmacêuticas, de base química e biotecnológica, os produtos para a saúde, tais como equipamentos e materiais, e os serviços de saúde (BRASIL, 2014a).

As PDP são definidas como parcerias que envolvem a cooperação, mediante acordo entre instituições públicas e entidades privadas, para desenvolvimento, transferência e absorção da tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do país, em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS (BRASIL, 2014a). Estas parcerias pressupõem a transferência de tecnologia para a produção do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) - um importante gargalo na cadeia produtiva da indústria de base química do país, - para instituição pública ou entidade privada desenvolvedora nacional e produtora local. Visam, ainda, a produção do medicamento por instituição pública responsável pela absorção da tecnologia e a fabricação do produto ao final da fase de internalização (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2012). Estas parcerias são realizadas a partir de uma lista de produtos selecionados, entre aqueles ofertados pelo SUS, denominada como lista de produtos estratégicos. E é esta lista de produtos estratégicos para a produção nacional que define as prioridades anuais para a apresentação de propostas de projetos de PDP (BRASIL, 2014a).

Diferentes possibilidades de abordagem desta iniciativa têm sido feitas: (1) sob o ponto de vista da economia política internacional, utilizando-se dos conceitos de autonomia estratégica e segurança de saúde, considerando a capacidade das economias nacionais produzirem os bens de saúde que atendam às necessidades de sua população (PADULA *et al.*, 2015); (2) sob o ponto de vista de sua relação com o Acordo TRIPS (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio), considerando o enfrentamento da barreira patentária e a sustentabilidade financeira de resposta às *necessidades de saúde* (CHAVES *et al.*, 2015); (3) sob o ponto de vista da dinâmica dos investimentos no complexo produtivo da saúde (GADELHA *et al.*, 2012) e; (4) sob o ponto de vista do desenvolvimento e inovação (COSTA *et al.*, 2015).

A proposta deste texto é abordar a seleção dos medicamentos considerados estratégicos para a produção nacional, e constantes nas PDP em curso, sob o ponto de vista da Saúde Coletiva e dos interesses sanitários. Acredita-se que, desta forma, é possível contribuir para que o Complexo Econômico-Industrial da Saúde, e sua expressão nas PDP, observe os interesses sanitários, expressos na necessidade de resposta às principais doenças que acometem a população. Assim sendo, traz à tona alguns preceitos e recomendações, nacionais e internacionais, que podem auxiliar na seleção dos medicamentos considerados estratégicos para o SUS, a serem incluídos nas PDP, critérios sócio sanitários importantes de serem considerados, incluindo as evidências científicas disponíveis, em termos de eficácia, segurança e efetividade dos medicamentos. Toma-se por base tentativa anterior de relacionar estes medicamentos com o conceito de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS), com os resultados dos estudos da Carga de Doença no Brasil e com os portfólios dos Laboratórios Farmacêuticos Oficiais (FIGUEIREDO, 2015).

2. DIFERENTES OLHARES NA SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS PRIORITÁRIOS

A definição de prioridades nos cuidados de saúde, incluindo a seleção de medicamentos, tem se mostrado uma tarefa difícil, uma vez que deve considerar os interesses objetivos e subjetivos dos principais atores envolvidos, ou seja, dos que necessitam usar os medicamentos, dos tomadores de decisão e, ainda, dos especialistas.

De uma forma geral, existem duas grandes abordagens para a definição de prioridades na área da saúde. A primeira abordagem é quantitativa, a partir de dados epidemiológicos, financeiros e clínicos, entre outros. Depende, portanto, da disponibilidade de dados e se baseia em

unidades mensuráveis, como dados epidemiológicos de morbidade, mortalidade ou carga de doença, assim como dados relativos a custos e utilização (WHO, 2013a).

Essa primeira abordagem pode ser vista em um relatório recente da OMS, que considera que, quanto maior a carga da doença, maior sua importância sanitária, maior o custo da doença para a sociedade e mais prioritária para a Saúde Pública (WHO, 2013a). Assim, prioridades podem ser definidas com base na contribuição relativa de cada doença.

O cálculo da carga de doença considera as doenças e suas respectivas sequelas (BEGG *et al.*, 2008; MURRAY & LOPEZ, 1996; OLIVEIRA, 2009; SCHRAMM *et al.*, 2004), acrescentando aos indicadores clássicos de mortalidade e morbidade o peso relativo de uma determinada doença em termos de anos de vida perdidos (em relação à expectativa de vida na referida população) ajustados por incapacidades, ou seja, morbidades e respectivas sequelas que comprometem a qualidade de vida dos indivíduos. Por meio desse indicador, é possível a identificação das doenças que não levam ao óbito, mas incapacitam (SCHRAMM *et al.*, 2004; GADELHA *et al.*, 2002; GADELHA *et al.*, 2009). Os estudos de carga de doença têm sido utilizados, internacionalmente, como ferramenta para definição de prioridades no setor da saúde, auxiliando a construção de políticas, a avaliação do desempenho dos sistemas, a análise de pesquisas em saúde e a tomada de decisões na alocação de recursos para pesquisa em saúde e na incorporação tecnológica, incluindo os medicamentos (BEGG *et al.*, 2008; DANTES, 2011; MCKENNA *et al.*, 2005; NORMAN *et al.*, 2011; SCHOPPER *et al.*, 2000; RESNIK, 2001).

A segunda é a abordagem realizada pelas partes interessadas, ou por consenso, e que se baseia em julgamentos subjetivos dos participantes, sendo, em teoria, capaz de lidar com juízos de valor e premissas multifacetadas. Algumas revisões de literatura se voltam para a discussão de definição de prioridades nos cuidados de saúde incluindo o tipo de envolvimento das partes interessadas, fatores culturais que apoiam a definição de prioridades, fatores relacionados ao mercado e à política de saúde (WHO, 2013a).

Na definição de prioridades no cuidado à saúde é necessária a combinação destas diferentes abordagens utilizando métodos complementares (HAM & COULTER, 2001). Não há consenso sobre qual método utilizar, quais valores devem orientar as decisões, ou como esses valores devem informar. Os métodos possuem limitações e devem ser aplicados de acordo com circunstâncias particulares e com finalidades específicas. Ou seja, não há “melhor prática” (VIERGEVER *et al.*, 2010). A combinação de métodos tem sido feita na seleção de medicamentos prioritários em diferentes situações: (1) medicamentos prioritários para pesquisa, inovação e desenvolvimento, considerando os interesses do mercado, por um lado, e da Saúde Pública, por outro lado; (2) a priorização de análise de medicamentos para registro sanitário, realizada por agências reguladoras e (3) medicamentos prioritários para a produção pública, particularmente no Brasil (WHO, 2013a; BRASIL, 2014a).

2.1. MEDICAMENTOS PRIORITÁRIOS PARA A PESQUISA, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO

A sistematização de critérios para a seleção de medicamentos prioritários para a pesquisa, com a lógica de atender necessidades da Saúde Coletiva, foi publicada em relatório da Organização Mundial da Saúde, em 2004, denominado “Medicamentos prioritários para a Europa e para o Mundo”. Este relatório serviu como base para Parcerias Público-Privadas (PPP), na Holanda, e para chamadas para propostas de programas para pesquisa e desenvolvimento tecnológico, pro-

movidas pela Comissão Europeia. Objetivou definir prioridades na alocação de recursos para a pesquisa farmacêutica, a fim de incentivar inovações direcionadas às necessidades de saúde não atendidas, se necessário por meio do desenvolvimento de parcerias, e promover o diálogo com as partes interessadas sobre o acesso aos medicamentos na Europa e nos países em desenvolvimento. A atualização deste relatório foi publicada em 2013 (WHO, 2013a).

A identificação de medicamentos prioritários foi realizada a partir de uma perspectiva de saúde pública global, utilizando uma metodologia sistemática. Esta metodologia pode ser usada para a definição de prioridades no nível nacional, regional e global e aplicou quatro critérios inter-relacionados, quais sejam:

Critério 1: A Carga de Doença estimada na Europa e no mundo;

Critério 2: Os fatores de risco comuns, passíveis de intervenção farmacológica, com impacto sobre doenças com alta carga de doença;

Critério 3: A projeção da carga de doença, com base nas alterações epidemiológicas e demográficas na Europa e no mundo;

Critério 4: O princípio de “solidariedade social”, aplicado a doenças para as quais não existem atualmente incentivos de mercado para desenvolvimento de tratamentos.

A proposta parte do *ranking* das principais causas do estudo de Carga Global de Doença, definindo uma lista de carga de doença e de mortalidade (critério 1). Foram excluídas as doenças ou condições que, a partir da literatura ou experiência clínica, não são tratáveis pelos medicamentos. Somou-se a esta lista fatores de risco (critério 2), projeções da carga de doença (critério 3) e o princípio de “solidariedade social” (critério 4), chegando-se assim a uma lista preliminar de doenças para subsidiar a seleção de medicamentos prioritários, que foram: câncer; condições neonatais, mortalidade materna, especialmente hemorragia pós-parto; depressão; diabetes *mellitus*; diarreia; doença de Alzheimer; doença hepática por abuso de álcool; doença isquêmica cardíaca; doença isquêmica cerebral; doença pulmonar obstrutiva crônica; doenças negligenciadas e raras, tais como leishmaniose, tripanossomíases, malária, tuberculose; dor lombar; HIV/Aids; influenza pandêmica; osteoartrite; pneumonia e resistência antibacteriana. Também foram apontados alguns fatores de risco como uso do tabaco, abuso do álcool e obesidade relacionados a doenças com alta carga como câncer, DPOC, doença hepática, diabetes e osteoartrite e, também, grupos específicos como crianças, mulheres, adolescentes e idosos. Algumas lacunas identificadas se referiam à necessidade de redução de eventos adversos, desenvolvimento de testes diagnósticos rápidos, de novos medicamentos e de vacinas, otimização do tratamento na prevenção secundária e desenvolvimento de estratégias para retardar o progresso de doenças (WHO, 2013a).

Os medicamentos disponíveis para cada uma das doenças desta lista preliminar foram identificados e, subsequentemente, realizada uma análise das evidências de eficácia clínica, utilizando como fontes a *Cochrane*, o *Clinical Evidence*² e o *National Institute for Health and Care Excellence*³. O objetivo destas análises foi determinar a possível existência de lacunas no tratamento

² A *Cochrane Collaboration* e a *Clinical Evidence* são algumas entre as fontes de evidência científica (avaliações tecnológicas em saúde e metanálises) disponíveis para os tomadores de decisão.

³ *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) é uma organização independente que decide quais os medicamentos e tratamentos devem ser disponibilizados pelo Sistema de Saúde Britânico (NHS). É responsável ainda por elaborar e fornecer diretrizes clínicas baseadas em evidência.

de qualquer uma das condições selecionadas e de seus fatores de risco. Foi considerada lacuna quando: (1) tratamentos farmacêuticos para determinada condição se tornarão ineficazes em breve (por exemplo, devido à resistência); (2) o mecanismo de ação ou a formulação não é adequado/a para o grupo de pacientes-alvo ou (3) não existe medicamento eficaz ou os que existem não são suficientemente eficazes (por exemplo, falta de conhecimento científico básico ou falta de incentivo financeiro).

No setor privado, a seleção de medicamentos prioritários considera grandemente os interesses do mercado. As decisões sobre novos medicamentos são geralmente feitas considerando quatro critérios: oportunidade científica e tecnológica, avaliação do mercado, recursos disponíveis e necessidade médica. As etapas comuns tomadas são: 1) analisar o mercado para identificar as necessidades médicas não satisfeitas; 2) identificar produtos de referência concorrente, para entender o cenário competitivo; 3) identificar os segmentos de mercado e populações de pacientes que o produto terá como alvo; 4) identificar todas as possíveis indicações terapêuticas adicionais que podem tornar o composto mais valioso; 5) identificar diferentes dosagens e mecanismos de liberação do fármaco; 6) compreender as preferências de mercado e as características-chave do produto para atendê-las e; 7) realizar pesquisa de mercado para garantir o sucesso do produto.

A força desta abordagem é que ela identifica, com clareza, os medicamentos que as pessoas estão dispostas a pagar no “mercado”, e que irão garantir um retorno adequado sobre o investimento. Esta abordagem pode ignorar as doenças que afetam principalmente a população mais pobre em países de baixa renda (WHO, 2013a).

2.2. PRIORIZAÇÃO DE ANÁLISE DE MEDICAMENTOS PARA REGISTRO SANITÁRIO, REALIZADA POR AGÊNCIAS REGULADORAS

Agências reguladoras da União Europeia (*European Medicines Agency* - EMA) e dos Estados Unidos (*US Food and Drug Administration* - FDA) determinam se um medicamento deve ser uma prioridade para fins regulatórios, estabelecendo categorias de medicamentos com base no grau de inovação terapêutica, considerando os medicamentos já existentes no mercado.

A EMA diminuiu o tempo de análise para os medicamentos que comprovem responder às necessidades médicas ainda não atendidas ou que representem melhoria significativa sobre os métodos disponíveis de prevenção, diagnóstico ou tratamento de uma condição clínica. Há ainda duas maneiras de avaliação diferenciada para produtos que atendem às necessidades não atendidas, como a aprovação condicional e a aprovação excepcional. No caso da aprovação condicional, a autorização de comercialização é concedida com base em um número menor de dados clínicos, mas com obrigação de apresentação de dados no futuro. Para alguns produtos, como no caso de medicamentos para doenças extremamente raras, dificilmente é possível reunir um dossiê completo. Assim, estes são aprovados em um regime excepcional, sem outras obrigações pós-aprovação (WHO, 2013a).

A FDA, em sua análise de novos medicamentos para registro, utiliza um sistema de classificação que permite diferenciar os níveis de inovação dos medicamentos. Esta classificação é feita a partir da caracterização do tipo químico e do potencial terapêutico dos medicamentos (WHO, 2013a; GAVA, 2004). O tipo químico se refere ao fármaco do medicamento, ou seja, este fármaco pode ser novo, pode estar contido em um medicamento já aprovado ou ser derivado de um fármaco presente em um medicamento já aprovado. Já o potencial terapêutico, referente

à eficácia clínica do medicamento quando comparada à eficácia de medicamentos já disponíveis no mercado, destinados ao diagnóstico, ao tratamento ou à prevenção da mesma patologia, tendo por base as evidências disponíveis no período da revisão para aprovação (GAVA, 2004).

Na análise do tipo químico, a FDA classifica a submissão de novos medicamentos para o registro (*New Drug Application*-NDA) segundo: (1) Novas Entidades Moleculares (NME), medicamentos contendo fármacos ainda não aprovados para o mercado americano; (2) Novo sal de um medicamento já aprovado; (3) Nova formulação de medicamento já aprovado; (4) Nova associação de dois ou mais medicamentos; (5) Medicamentos já comercializados (novo fabricante) e; (6) Nova indicação para medicamento já comercializado (GAVA, 2004; FDA, 2014; FDA, 2015).

A partir da análise do potencial terapêutico, a revisão da NDA pode ser classificada como padrão ou prioritária. Se o medicamento não apresentar nenhuma vantagem clínica sobre os medicamentos já comercializados, é classificado como padrão. Para atingir o *status* prioritário, o novo medicamento deve demonstrar avanço terapêutico de uma das quatro formas: (1) Evidências de aumento da eficácia no tratamento, no diagnóstico ou na prevenção de uma doença; (2) Eliminação ou substancial redução de reações adversas que limitam o tratamento; (3) Aumento da adesão do paciente ao tratamento ou; (4) Evidências de segurança e eficácia para uma nova subpopulação de pacientes (GAVA, 2004; ALQAHTANI *et al.*, 2015; WHO, 2013a).

Outra iniciativa da FDA é a oferta de prêmios às empresas que investem em novos medicamentos e vacinas para doenças tropicais negligenciadas (RIDLEY & SANCHEZ, 2010).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), agência reguladora do Brasil, tem como critérios para o registro de medicamentos, no País, a segurança e a eficácia dos novos medicamentos (BRASIL, 2014b). Ela prevê critérios, também, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada/RDC nº 37, de 16 de julho de 2014, para a priorização da análise técnica de registro de pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológicos e por meio da Instrução Normativa – IN nº 3, de 16 de julho de 2014, critérios para a priorização da análise técnica de registro de medicamentos e produtos biológicos (BRASIL, 2014c; BRASIL, 2014d)

A de maior interesse neste trabalho é a priorização do registro de medicamentos e biológicos e, neste caso, estão entre os principais critérios: medicamento genérico de venda sob prescrição médica para dado fármaco; medicamento genérico com o objetivo de ampliar a concorrência no mercado para dado fármaco; integrante dos Componentes Básico, Especializado ou Estratégico da Assistência Farmacêutica, publicados pelo Ministério da Saúde, e quando comprovado o risco de desabastecimento do SUS; integrante do Programa Nacional de Imunização, estabelecido e publicado pelo Ministério da Saúde, e quando comprovado o risco de desabastecimento do SUS; utilizado para doença rara, negligenciada, emergente ou reemergente, e quando comprovado o risco de desabastecimento do SUS; integrante das Parcerias de Desenvolvimento Produtivo; integrante da Lista de Produtos Estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, e quando comprovado o risco de desabastecimento do SUS e os medicamentos com inovação radical ou incremental fabricados no país ou que atendam sua regra de origem ou Processo Produtivo Básico, desde que o núcleo tecnológico do produto também seja fabricado no país (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2014b; BRASIL, 2014c).

2.3. MEDICAMENTOS PRIORITÁRIOS PARA A PRODUÇÃO PÚBLICA NO BRASIL E PARCERIAS DE DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO

Os produtos estratégicos para o SUS são definidos como aqueles necessários para ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde. Há uma lista anual de produtos estratégicos para o SUS que define as prioridades para a apresentação de propostas de projetos de PDP (BRASIL, 2014a).

Os produtos estratégicos para o SUS poderão ainda ser objeto de medidas e iniciativas voltadas para pesquisa, desenvolvimento, transferência de tecnologia, inovação e produção nacional, com a finalidade de contribuir para o fortalecimento do CEIS (BRASIL, 2014a). Alguns critérios são elencados para a sua seleção, quais sejam: (1) a importância do produto para o SUS, conforme as políticas e os programas de promoção, prevenção e recuperação da saúde; (2) a aquisição centralizada do produto pelo Ministério da Saúde, ou a possibilidade de centralização; e (3) o interesse de produção nacional do produto e de seus insumos farmacêuticos ativos ou componentes tecnológicos críticos relevantes para o CEIS.

Adicionalmente, considera-se a presença de ao menos um dos critérios: 1) o alto valor de aquisição para o SUS; 2) a dependência expressiva de importação do produto para os programas e ações de promoção, prevenção e assistência à saúde no âmbito do SUS nos últimos três anos; 3) a incorporação tecnológica recente no SUS e 4) o fato de ser produto negligenciado ou com potencial risco de desabastecimento (necessário estar registrado o desabastecimento no país justificado na área finalística do Ministério da Saúde) (BRASIL, 2014a).

A primeira lista com os produtos estratégicos foi publicada na Portaria MS/GM nº 978, de 16 de maio de 2008, atualizada pelas Portarias MS/GM nº 1.284, de 26 de maio de 2010, MS/GM nº 3.089, de 11 de dezembro de 2013, e MS/GM nº 2.888, de 30 de dezembro de 2014 (BRASIL, 2008; BRASIL, 2010a; BRASIL, 2013a; BRASIL 2014e). O processo de atualização da lista deve ser anual, em conformidade com as recomendações expedidas pelo Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS), e coordenado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE junto às demais secretarias do Ministério da Saúde (Secretaria de Assistência à Saúde -SAS e Secretaria de Vigilância em Saúde-SVS), Órgãos de Governo que integram o GECIS e Entidades do Conselho de Competitividade do setor (BRASIL, 2014a).

As Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) têm como objetivos:

“...1) ampliar o acesso da população a produtos estratégicos e diminuir a vulnerabilidade do SUS; 2) reduzir as dependências produtiva e tecnológica para atender as necessidades de saúde da população brasileira a curto, médio e longo prazos, seguindo os princípios constitucionais do acesso universal e igualitário às ações e aos serviços de saúde; 3) racionalizar o poder de compra do Estado, 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; 4) proteger os interesses da Administração Pública e da sociedade ao buscar a economicidade e a vantajosidade, considerando-se preços, qualidade, tecnologia e benefícios sociais; 5) fomentar o desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos para a inovação no âmbito das instituições públicas e das entidades privadas, contribuindo para o desenvolvimento do CEIS e para torná-las competitivas e capacitadas; 6) promover o desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos estratégicos para o SUS; 7) buscar a sustentabilidade tecnológica e econômica do SUS a curto, médio e longo prazos, com promoção de condições estruturais para aumentar a capacidade

produtiva e de inovação do país, contribuir para redução do déficit comercial do CEIS e garantir o acesso à saúde; e 8) estimular o desenvolvimento da rede de produção pública no país e do seu papel estratégico para o SUS...” (BRASIL, 2014a).

A proposta de projeto de PDP é a primeira fase do estabelecimento da parceria. Nesta fase, ocorre a submissão e a análise da viabilidade da proposta e, em caso de aprovação, celebração do termo de compromisso entre o Ministério da Saúde e a instituição pública (BRASIL, 2014a).

A análise e a avaliação da proposta de projeto de PDP são realizadas pelas Comissões Técnicas de Avaliação e pelo Comitê Deliberativo. Cabe às Comissões Técnicas de Avaliação a emissão, após avaliação, de relatório sobre a proposta de projeto de PDP, considerando os itens apresentados pela Portaria MS/GM nº 2.531, de 12 de novembro de 2014. Esta Comissão é composta por membros do Ministério da Saúde (Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS e Secretarias cujas competências estejam relacionadas ao objeto da proposta de projeto de PDP), Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior (MDIC), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), FINEP - Inovação e Pesquisa e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os integrantes devem assinar um termo de confidencialidade e declaração de inexistência de conflito de interesse.

Cabe ao Comitê Deliberativo analisar e validar os relatórios das Comissões Técnicas de Avaliação e aprovar ou reprovar as propostas de projeto de PDP, mediante parecer conclusivo. Este Comitê é composto por membros do Ministério da Saúde, Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior (MDIC), Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (BRASIL, 2014a).

Não foi possível observar, na legislação, a metodologia utilizada para a seleção dos produtos estratégicos para a produção nacional. Também não está claro como se deu a seleção, até 2013, dos medicamentos estratégicos para a produção nacional que serão desenvolvidos por meio das PDP.

A tabela 1 apresenta o número de medicamentos selecionados como estratégicos (Portaria MS/GM nº 978/2008, MS/GM nº 1.284/2010, MS/GM nº 3.089/2013 e MS/GM nº 2.888/2014), discriminando a sua destinação terapêutica ou rota de produção, segundo sua classificação na Portaria MS/GM nº 3.089/2013. Apresenta, também, as Parcerias de Desenvolvimento Produtivo propostas até 2014 e extintas até 2016. Note-se que o número de medicamentos estratégicos corresponde a diferentes medicamentos, enquanto que é possível haver mais de uma proposta de PDP para o mesmo medicamento.

Foram selecionados até 204 medicamentos estratégicos para a produção nacional e propostas 82 Parcerias de Desenvolvimento Produtivo, das quais 21 foram extintas.

Cabe destacar que a lista de 2013 é bem mais numerosa que a lista de 2014. Este fato deve-se à Portaria MS/GM nº 2.531, de 12 de novembro de 2014, marco regulatório que redefiniu as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o SUS e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Assim, a lista de produtos estratégicos da Portaria MS/GM nº 2.888, de 30 de dezembro de 2014, diferencia-se das anteriores, pois apresenta uma lista de produtos estratégicos para o SUS que são elegíveis para a apresentação de propostas de PDP para o ano seguinte (2015). Até então, as portarias buscavam

redefinir a lista de produtos estratégicos para o SUS, podendo ou não haver desenvolvimento de PDP no ano seguinte.

Tabela 1 – Número de medicamentos nas listas de medicamentos considerados estratégicos para o SUS, segundo destinação terapêutica ou rota de produção, de 2008 a 2014, e Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) propostas até 2014 e extintas até 2016. Brasil, 2016

Destinação terapêutica ou rota de produção*	Lista de medicamentos estratégicos				Proposta PDP** (n)	PDP Extinta (n)***
	2008 (n)	2010 (n)	2013 (n)	2014 (n)		
Alzheimer	1	2	3	1	3	1
Antibióticos	0	0	12	0	0	0
Anticorpos Monoclonais	0	4	11	3	14	1
Anti-hipertensivos	0	0	1	0	0	0
Antipsicóticos e Anticonvulsivantes	4	6	6	0	5	0
Anti-reumáticos e Antiinflamatórios	1	2	2	0	1	1
Asma	2	2	8	3	3	2
Doença de Chagas	2	2	2	0	0	0
Doença Falciforme	0	0	3	0	0	0
Enzimas	1	2	8	1	2	1
Esquistossomose	0	1	2	0	0	0
Febre Maculosa	0	0	2	0	0	0
Filariose	0	0	1	0	0	0
Hepatite viral C	1	0	0	0	0	0
Hipertensão Arterial Pulmonar	0	2	3	0	1	0
HIV	13	9	19	0	13	3
Hormônios	9	10	11	2	7	2
Imunossupressor	5	5	6	1	6	3
Leishmanioses	0	3	3	0	2	2
Malária	4	4	6	0	1	1
Micoses Sistêmicas	0	0	2	0	0	0
Oncológico	0	3	38	2	5	3
Osteoporose	2	3	3	0	1	0
Parkinson	0	5	6	0	5	0
Proteínas	4	8	19	0	8	1
Tuberculose / Hanseníase	5	8	11	0	1	0
Outras destinações	7	9	16	0	4	0
Total	61	90	204	13	82	21

Fonte: Ministério da Saúde, 2016.

*Manteve-se a denominação das Portarias relacionadas a cada lista de medicamentos

**Pode haver mais de uma proposta de PDP para o mesmo medicamento

***Inclui-se aqui desde os projetos extintos até as PDP suspensas após seu início

Uma nova lista de produtos estratégicos para o SUS deveria ter sido publicada até o fim de 2015, uma vez que a apresentação de propostas de PDP deve ser formalizada pela instituição pública junto à SCTIE/MS entre 1º de janeiro e 30 de abril. No entanto, a publicação não ocorreu e o Ministério da Saúde informou que, excepcionalmente para o ano de 2016, o período para divulgação da lista de produtos estratégicos para o SUS e para submissão de proposta de projeto de PDP junto à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) seria adiado (BRASIL, 2014a; BRASIL, 2016).

Cabe uma diferenciação da apresentação dos medicamentos considerados estratégicos para o SUS e os medicamentos prioritários apresentados no documento da OMS. O primeiro agrega a destinação terapêutica, ou seja, a doença, por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, Hipertensão Arterial Pulmonar, e a rota de produção, por exemplo, anticorpos monoclonais, proteínas e enzimas, dificultando a classificação pela categoria nosológica. E ainda agrega doenças diferentes como tuberculose e hanseníase. Já o documento da OMS parte das doenças, identificadas a partir da carga de doença e seus respectivos tratamentos, para identificar as lacunas terapêuticas (WHO, 2013a).

A tabela 1 demonstra que algumas doenças e classes terapêuticas passam a figurar em grande número na lista de 2013, como é o caso dos antibióticos (12), dos anticorpos monoclonais (11) e dos medicamentos para câncer. No entanto, os que se traduzem em proposta de PDP são os medicamentos de alto custo. Assim é que são propostas 14 PDP de anticorpo monoclonal e 5 de oncológicos, enquanto não há proposição de PDP de antibióticos. Ressalte-se a Doença de Parkinson, para a qual foram propostas 5 PDP.

Ao contrário, observa-se que as doenças negligenciadas aparecem desde as primeiras listagens de medicamentos estratégicos para as PDP. Foram selecionados dois medicamentos para doença de Chagas, 4 para malária e 5 para tuberculose/hanseníase, já na lista de 2008. Nas listas subsequentes se agregaram à proposta medicamentos destinados à esquistossomose, leishmaniose, filariose, febre maculosa e micoses sistêmicas. Entretanto, das doenças negligenciadas, somente malária, leishmaniose e tuberculose/hanseníase tiveram propostas de PDP. Encontrou-se em vigência apenas a proposta de PDP de tuberculose. As demais propostas de PDP de doenças negligenciadas, importantes no critério de solidariedade social, foram elencadas e, posteriormente, extintas, como as PDP de medicamentos para malária e leishmaniose. Outras foram elencadas nas listas de medicamentos estratégicos para a produção nacional, mas sequer propostas para figurar em PDP, como doença de Chagas, filariose, esquistossomose e antibióticos.

No que diz respeito às doenças crônicas, de impacto na Saúde Coletiva, nem sempre a seleção dos medicamentos considerou a carga de doença nacional. Os antidepressivos não se encontram na lista de medicamentos estratégicos para a produção nacional e não foram adiante PDP para hepatite viral C, apesar destas condições patológicas estarem em destaque nos estudos de carga de doença no Brasil (LEITE *et al.*, 2013).

A hipertensão arterial e as doenças isquêmicas cardíacas e cerebrais são de alta carga no Brasil, entretanto, apenas um produto foi elencado como estratégico para a hipertensão arterial. A asma brônquica chegou a ter oito medicamentos propostos como estratégicos, na lista de 2013, e três propostas de PDP, duas das quais foram extintas. Esta doença é de importância pela urgência de seu tratamento na crise aguda e na evolução crônica. Ela pode ser controlada e evitadas emergências, internações, óbitos e cronificação com o tratamento adequado e tempestivo (SBPT, 2012).

A lista da Portaria MS/GM nº 3.089, de 11 de dezembro de 2013, contava com 12 antibióticos como medicamentos estratégicos para a produção nacional, mas nenhum deles foi selecionado para PDP. Além de figurar como uma situação onde há importantes lacunas, referentes não apenas a ferramentas diagnósticas e terapêuticas, mas também à intervenção nos serviços de saúde e na prescrição de medicamentos, este grupo é estratégico, tendo em vista a crescente resistência bacteriana. Vale lembrar que algumas destas doenças e condições, além de terem alta carga no Brasil, encontram-se presentes no relatório de medicamentos prioritários da OMS, como condições onde foram identificadas lacunas terapêuticas (WHO, 2013a).

O quadro 1 exhibe os medicamentos selecionados, para PDP, até 2014. Pode-se observar que nem todas as propostas de PDP se mantiveram ativas.

Este quadro permite afirmar que as únicas doenças da atenção básica do Sistema Único de Saúde que possuem PDP em atividade, seja apenas ainda na fase de projeto ou em desenvolvimento, são a tuberculose e o diabetes *mellitus*. Todas as demais PDP se voltam para medicamentos da atenção à média e alta complexidade e, em sua maioria, destinam-se à produção de medicamentos de alto custo. No que diz respeito ao diabetes *mellitus*, observa-se que foram propostas apenas duas PDP de insulina humana recombinante, uma das quais foi extinta. Pelo que há descrito nas informações oficiais, não é possível saber se a insulina é regular ou NPH.

Quadro 1. Medicamentos selecionados para Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) até 2014, classe terapêutica e situação da PDP

Medicamento*	Classe terapêutica*	PDP propostas (n)	Situação da PDP
Adalimumabe	Artrite Reumatóide	3	PDP ativa
Anfotericina B Lipossomal	Leishmaniose Visceral	1	PDP extinta
Atazanavir	Antirretroviral	1	PDP ativa
Betainterferona 1A	Esclerose Múltipla	1	PDP ativa
Bevacizumabe	Oncológico / DMRI	4	PDP ativa
Biotina	Deficiência de Biotinidase	1	PDP ativa
Budesonida + Formoterol	Antiasmático	2	PDP ativa e 1 PDP extinta 1
Salbutamol+ Budesonida	Antiasmático	1	PDP extinta
Cabergolina	Inibidor da Prolactina	1	PDP extinta
Certolizumabe	Artrite Reumatóide	1	PDP extinta
Cetuximabe	Oncológico	2	PDP ativa
Citrato de Sildenafil	(Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP	1	PDP ativa
Clozapina	Antipsicótico	1	PDP ativa
Darunavir	Antirretroviral	1	PDP extinta
Desoxicolato de Anfotericina B	Leishmaniose,coinfestado	1	PDP extinta
Difosfato de Cloroquina	Malária	1	PDP extinta
Docetaxel	Oncológico	1	PDP extinta
Donepezila	Alzheimer	1	PDP extinta
Entacapona	Antiparkinsoniano	1	PDP ativa
Entecavir	Antirretroviral	1	PDP ativa
Etanercepte	Artrite Reumatóide	3	PDP ativa
Everolimo	Imunossupressor	1	PDP extinta
Fator VII recombinante	Hemofilia	1	PDP ativa
Fator VIII Recombinante	Hemofilia	1	PDP ativa
Filgrastima	Oncológico	1	PDP ativa

Quadro 1. Medicamentos selecionados para Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) até 2014, classe terapêutica e situação da PDP (cont.)

Medicamento*	Classe terapêutica*	PDP propostas (n)	Situação da PDP
Galantamina	Doença de Alzheimer	1	PDP ativa
Glatirâmer	Esclerose Múltipla	1	PDP ativa
Gosserelina	Distúrbio hormonal	1	PDP ativa
Infliximabe	Artrite Reumatóide	1	PDP ativa
Insulina Humana Recombinante	Diabetes	1	PDP ativa
Insulina Humana Recombinante	Diabetes	1	PDP extinta
L-asparaginase	Oncológico	1	PDP extinta
Leflunomida	Antirreumático	1	PDP extinta
Leuprorrelina	Distúrbio hormonal	1	PDP ativa
Lopinavir + Ritonavir	Antirretroviral	1	PDP ativa
Mesilato de imatinibe	Oncológico	2	PDP ativa
Micofenolato de mofetila	Imunossupressor	1	PDP extinta
Micofenolato de Sódio	Imunossupressor	2	PDP ativa e 1 PDP extinta 1
Octreotida	Acromegalia	1	PDP ativa
Olanzapina	Antipsicótico	2	PDP ativa
Pramipexol	Antiparkinsoniano	1	PDP ativa
Quetiapina	Antipsicótico	1	PDP ativa
Raloxifeno	Osteoporose	1	PDP ativa
Raltegravir	Antirretroviral	1	PDP extinta
Rifampicina + isoniazida + etambutol + pirazinamida	Tuberculostático	1	PDP ativa
Riluzol	Esclerose Amiotrófica Lateral	1	PDP ativa
Ritonavir	Antirretroviral	2	PDP ativa e 1 PDP extinta 1
Rituximabe	Oncológico/Artrite reumatoide	2	PDP ativa
Rivastigmina	Alzheimer	1	PDP ativa
Selegilina	Antiparkinsoniano	1	PDP ativa
Sevelamer	Hiperfosfatemia	1	PDP ativa
Sirolimo	Imunossupressor	1	PDP ativa
Somatropina	Hormônio do Crescimento	2	PDP ativa e 1 PDP extinta 1
Tacrolimo	Imunossupressor	1	PDP ativa
Taliglucerase alfa	Doença de Gaucher	1	PDP ativa
Tenofovir	Antirretroviral	2	PDP ativa
Tenofovir + Lamivudina	Antirretroviral	2	PDP ativa
Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz	Antirretroviral	2	PDP ativa
Tolcapona	Antiparkinsoniano	1	PDP ativa
Toxina botulínica	Relaxante muscular	1	PDP extinta
Trastuzumabe	Oncológico	3	PDP ativa
Ziprasidona	Antipsicótico	1	PDP ativa

Fonte: BRASIL, 2016b.

*Mantida a denominação original da lista de propostas de PDP

**Inclui-se aqui os projetos extintos até as PDP suspensas após seu início.

A tabela 1 evidenciou a seleção de medicamentos classificados como “antipsicóticos e anti-convulsivantes” e foram indicadas cinco PDP. O quadro 1 esclarece que todas as cinco PDP ativas são de medicamentos antipsicóticos (clozapina, olanzapina, quetiapina e ziprasidona).

Pode-se observar, também, alguns medicamentos selecionados como estratégicos para a produção nacional ou incluídos nas PDP para os quais já existem alternativas terapêuticas mais adequadas, tais como o atazanavir e o captopril.

Estão em andamento 10 PDP para HIV/Aids, muitas delas, combinações em doses fixas. Uma das PDP, referentes aos antirretrovirais, incluiu o atazanavir, em monodroga, como medicamento. Este fármaco foi considerado medicamento de primeira linha para o tratamento do HIV/Aids, em 2004. A OMS recomenda a utilização da combinação do atazanavir com o ritonavir e o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, atualmente, considera esta associação na segunda linha no manejo da infecção pelo HIV em adultos (BRASIL, 2013b; WHO, 2013a). O ideal seria o desenvolvimento do medicamento em associação. O contrato da PDP do atazanavir apresenta cláusula limitante para produção de apenas uma apresentação farmacêutica do medicamento (cápsula 200mg e 300mg), excluindo expressamente a produção de qualquer outra apresentação ou combinação. Sendo assim, o Brasil corre o risco de finalizar o processo de transferência de tecnologia do atazanavir, produzindo um medicamento que poderá ser substituído. Assim sendo, não se traduz exatamente em importância sanitária e tampouco reduz a dependência do país no tratamento desta condição. Em virtude da restrição contratual, até o final da transferência de tecnologia, o Brasil não poderá produzir a referida combinação, mesmo possuindo tecnologia para tanto, em razão de uma limitação imposta pela empresa BMS no contrato da PDP (SILVEIRA, 2016).

O governo brasileiro já utilizou uma grande estratégia para a produção nacional dos medicamentos que não estavam protegidos por patentes, inventados antes de 1997e que puderam ser livremente estudados, copiados e produzidos. A cópia dos medicamentos antirretrovirais (ARV), por meio de engenharia reversa, constituiu-se um modo particular de aquisição de conhecimentos, aprendizado tecnológico e difusão local da tecnologia (CORREA & CASSIER, 2010).

A hipertensão arterial, as doenças isquêmicas do coração e cerebrais estão entre as principais causas de carga de doença no Brasil (LEITE *et al*, 2013). Entretanto, nenhuma PDP foi proposta para condições isquêmicas cardíacas e apenas o captopril, para a hipertensão arterial, foi selecionado como estratégico para a produção nacional. O captopril, inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), é produzido, como medicamento genérico, por várias indústrias farmacêuticas. Seu principal uso deve ser feito na urgência hipertensiva, não sendo o IECA de escolha para as demais situações clínicas. O enalapril é o fármaco de escolha para o uso nas demais situações cardiovasculares, como hipertensão, insuficiência cardíaca e prevenção de cardiopatia isquêmica, por apresentar menor meia vida e maior comodidade posológica, o que faria dele um fármaco mais interessante que o captopril para ser desenvolvido na PDP, inclusive ao se considerar o critério de oportunidade científica (BRASIL, 2010b).

Os anticorpos monoclonais foram os medicamentos com o maior número de propostas de PDP. Foram selecionados como medicamentos estratégicos para a produção nacional, em sua maior parte, para a indicação terapêutica de artrite reumatoide.

O tratamento da artrite reumatoide obteve grandes avanços com a introdução das terapias biológicas. Os medicamentos selecionados fazem parte de três tipos de agentes biológicos: o adalimumabe, o infliximabe, o certolizumabepegol e o golimumabe são bloqueadores de TNF. Orituximabe é um depletor de linfócito B e o tocilizumabe é um inibidor da interleucina. Estes medicamentos têm contribuído para a qualidade de vida dos portadores de artrite reumatoide, mas possuem, também, potenciais eventos adversos importantes que devem ser levados em

consideração, dentre eles a ocorrência de infecções, inclusive tuberculose e reações infusionais, hematológicas, neurológicas, gastrointestinais e cardiovasculares (MOTA *et al.*, 2015; COSTA & BECK, 2015).

A análise das evidências de eficácia e de segurança são importantes critérios usados nas agências reguladoras para o registro e, posteriormente, em conjunto com custo-efetividade, para a incorporação de medicamentos. O quadro 2 apresenta as evidências científicas dos anticorpos monoclonais selecionados como estratégicos para a produção nacional, na indicação de artrite reumatoide, considerando os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foram propostas PDP para o adalimumabe, o infliximabe, o rituximabe e o certolizumabe pegol, sendo a deste último extinta.

Quadro 2. Evidência de eficácia, força de recomendação e situação da PDP dos medicamentos selecionados como estratégicos para a produção nacional para a indicação de artrite reumatoide. Brasil, 2016

Medicamentos	Indicação Terapêutica*	Evidência**	Proposta PDP	PDP Extinta
Adalimumabe	Artrite reumatoide	Efetivo em adultos. Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria A	3	0
CertolizumabePegol	Artrite reumatoide	Efetivo em adultos. Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria B	1	1
Golimumabe	Artrite reumatoide	Efetivo em adultos. Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria B	0	0
Infliximabe	Artrite Psoriática	Efetivo em adultos. Força de Recomendação: Classe IIb Força da evidência: Categoria B	0	0
	Artrite reumatoide	Evidência favorece a eficácia em adultos. Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria B	1	0
	EspondiliteAncilosante	Evidência favorece a eficácia em adultos. Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria B	0	0
	Doença de Crohn	Em adultos: Efetivo Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria B Em crianças: Evidência favorece a eficácia. Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria B	0	0
Rituximabe	Artrite reumatoide	Evidência favorece a eficácia em adultos. Força de Recomendação: Classe IIb Força da evidência: Categoria B	2	0
	Linfoma Não Hodgkin de Celulas B< folicular, CD 20 Positivo, em 1ª e 2ª linha	Evidência favorece a eficácia em adultos. Força de Recomendação: Classe IIa Força da evidência: Categoria B	0	0
Tocilizumabe	Artrite reumatoide	Efetivo em adultos. Força de Recomendação: Classe IIb Força da evidência: Categoria B	0	0

Fonte: Ministério da Saúde, 2016.

*Indicações terapêuticas constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016c).

**Evidências conforme Thomson Micromedex – Drugdex System (THOMSON MICROMEDEX, 2016).

No que diz respeito à evidência de eficácia e à força de recomendação⁴, todos os medicamentos são efetivos ou possuem evidência que favorece a eficácia, sendo a maioria com evidência baseada em informações obtidas de metanálises de ensaios controlados randomizados, com conclusões conflitantes no que se refere a desfecho e graus de resultados entre os estudos individuais. No que diz respeito à força de recomendação, figuram entre a Classe IIa (recomendado na maioria dos casos) e a Classe IIb (recomendado em alguns casos).

Infliximabe e rituximabe possuem indicações terapêuticas adicionais que, na lógica de mercado, é um critério considerado para priorização, uma vez que pode tornar o medicamento mais interessante.

O *Institute for Healthcare Informatics* (IMS) prevê que o uso de novos medicamentos, em 2020, incluirá cerca de 943 novas substâncias introduzidas no mercado nos últimos 25 anos, sendo os biológicos uma importante classe terapêutica. Reporta, igualmente, a disponibilidade de novos tratamentos para artrite reumatoide, hepatite C, HIV, doenças genéticas e câncer, incluindo terapias celulares e genéticas. Outro fator importante é a expectativa de que patentes de biológicos serão extintas entre 2016-2020, podendo haver impacto na redução de seu preço, ao menos nos mercados de países centrais (IMS, 2015).

No que diz respeito à Doença de Alzheimer, todos os três medicamentos selecionados como estratégicos e propostos para PDP - donepezila, galantamina e rivastigmina -, seriam, segundo Thomson Micromedex (2016) efetivos e recomendados para a maioria dos casos, com evidência baseada em informações obtidas de metanálises de ensaios controlados randomizados, com conclusões conflitantes no que se refere ao desfecho e graus de resultados entre os estudos individuais. Entretanto, recente publicação avaliou os medicamentos, de 2010 a 2015, e considerou 74 medicamentos mais danosos do que benéficos para indicações terapêuticas registradas na França. Entre eles se encontram estes mesmos medicamentos para a Doença de Alzheimer. Eles foram considerados medicamentos a serem evitados por possuir eficácia mínima e transitória e por serem de difícil manejo, frente aos severos eventos adversos e às interações medicamentosas. Neste sentido, o grupo avaliador sugere que o tratamento não medicamentoso, com a reorganização da vida diária, a manutenção da atividade e o suporte de um cuidador é melhor escolha, para a doença, do que o tratamento com donepezila, galantamina ou rivastigmina (PRESCRIRE, 2016).

⁴ Segundo o Thomson Micromedex - Drugdex System, a força da evidência se divide em: Categoria A - evidência baseada em metanálises de estudos clínicos randomizados controlados homogêneos, com desfechos e graus de resultados entre os estudos individuais. Compreende estudos múltiplos com ensaios clínicos bem realizados, com controle e randomizados, envolvendo grande número de pacientes; Categoria B - evidência baseada em informações obtidas de metanálises de ensaios controlados randomizados, com conclusões conflitantes no que se refere ao desfecho e graus de resultados entre os estudos individuais. Compreende ensaios controlados randomizados que envolveram pequeno número de pacientes ou tinham falhas metodológicas significantes e estudos não randomizados; Categoria C - evidência baseada em dados obtidos de opinião de especialista ou consenso, relato de caso ou série de casos. A força de recomendação se divide em: Classe I (recomendado) - determinado teste ou tratamento demonstrou-se útil e deveria ser empregado; Classe IIa (recomendado na maioria dos casos) - determinado teste ou tratamento é, geralmente, considerado útil e indicado na maioria dos casos; Classe IIb (recomendado em alguns casos) - determinado teste ou tratamento pode ser útil e é indicado em alguns, mas não na maioria dos casos; Classe III (não recomendado) - determinado teste ou tratamento não é útil e deve ser evitado; Classe indeterminada (evidência inconclusiva). Já a eficácia é classificada em: Classe I (eficaz) - evidência e/ou opinião de especialistas sugere que um determinado tratamento medicamentoso é eficaz para uma indicação específica; Classe IIa (evidência favorece eficácia) - evidência e/ou opinião de especialistas é conflitante sobre se um determinado tratamento medicamentoso para uma indicação específica é eficaz, mas o peso da evidência e/ou opinião de especialista favorece eficácia; Classe IIb (evidência é inconclusiva) - evidência e/ou opinião de especialistas é conflitante sobre se um determinado tratamento medicamentoso para uma indicação específica é eficaz, mas o peso da evidência e/ou opinião de especialista argumenta contra a eficácia; Classe III (ineficaz) - evidência e/ou opinião de especialistas sugere que um determinado tratamento medicamentoso para uma indicação específica seja ineficaz.

A mesma publicação não recomenda o uso de tolcapona, selecionado como estratégico e proposto para PDP, para doença de Parkinson, pela possibilidade de lesão hepática grave, sugerindo o uso da entacapona, que se encontra, igualmente, com proposta de PDP ativa (PRESCRIRE, 2016).

Estas duas situações remetem ao uso do critério adicional para a produção pública no Brasil, de incorporação recente no Sistema Único de Saúde, que merece ser revisto. Isto porque os medicamentos recém-incorporados algumas vezes são desincorporados após identificação de eventos adversos graves ou de desfavorável relação custo-efetividade. Recentemente foram excluídos do SUS telaprevir, bocepevir, filgrastim e alfaepoetina, para a hepatite, pela Portaria SCTIE nº 20, de 24 de maio de 2016 (BRASIL, 2016d), e vários biológicos, para a indicação terapêutica de doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (dalimumabe, certolizumabepgol, infliximabe, golimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe e leflunomida), por meio da Portaria SCTIE nº 60, de 17 de dezembro de 2013 (BRASIL, 2013c).

3. UMA CONTRIBUIÇÃO AOS CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS ESTRATÉGICOS PARA A PRODUÇÃO PÚBLICA NO BRASIL, SOB O PONTO DE VISTA DA SAÚDE COLETIVA

Inúmeras iniciativas têm sido articuladas para garantir o acesso sustentável aos medicamentos no Brasil. As Políticas Nacionais de Medicamentos (PMN) e de Assistência Farmacêutica (PAF) são relativamente recentes, mas já apontam algumas estratégias, diretrizes e prioridades. A seleção de medicamentos essenciais, como pedra angular para todas as demais, a reorientação da Assistência Farmacêutica, a Promoção do Uso Racional de Medicamentos e a Organização das Atividades de Vigilância Sanitária de Medicamentos são diretrizes prioritárias da PMN. A Promoção da Produção de Medicamentos, também diretriz da PMN, prevê articulação entre os diferentes segmentos industriais (oficial, privado nacional e transnacional) e as atividades de produção de medicamentos da RENAME. Nesta proposta, os LFO priorizariam o atendimento das necessidades de medicamentos essenciais, especialmente os destinados ao interesse da Saúde Coletiva, com ênfase na atenção básica. Cabe a eles, também, atuar na produção de medicamentos genéricos e seus insumos, em ação articulada com o Ministério da Saúde, outros ministérios e esferas de Governo e na produção de medicamentos para o tratamento de patologias cujos resultados tenham impacto sobre a Saúde Coletiva ou que são adquiridos em sua quase totalidade pelo setor público, visando a eliminação da dependência e a melhor competitividade, sobretudo em relação aos preços dos medicamentos (BRASIL, 1998).

Considerando-se o CEIS e a PNM, pode-se dizer que a diferença fundamental, encontra-se na não priorização da atenção básica e sim nos medicamentos de alto custo, como os oncológicos e os medicamentos do Componente Especializado do Financiamento da Assistência Farmacêutica.

A produção nacional de IFA/medicamento, e em especial no âmbito de PDP, é proposta como estratégia de interesse da Saúde Coletiva e do desenvolvimento tecnológico, uma vez que diz respeito aos interesses sanitários e à transferência de tecnologia para os LFO. Ela também se insere no âmbito do mercado, visto que a escolha dos medicamentos a serem selecionados deve considerar não apenas a necessidade de saúde da população brasileira, mas também o mercado de medicamentos, identificando alternativas terapêuticas existentes e outros aspectos como patentes, oportunidade científica e prospecção tecnológica, que não são objeto direto deste texto.

Considerando as estratégias que podem ser utilizadas pelo governo para a produção pública de medicamentos estratégicos, cabe a reflexão sobre quais são as situações onde a PDP é a melhor opção. Entre as estratégias já utilizadas pelo governo, destacam-se a política de medicamentos genéricos, com investimento em laboratórios nacionais para produção de versões genéricas; negociações de preços dos produtos patenteados por meio de acordos de troca de tecnologia com os laboratórios ainda detentores das patentes e a incorporação de salvaguardas do Acordo TRIPS (Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio) para proteção da Saúde Coletiva (SILVEIRA, 2016).

Nos casos de medicamentos com patentes em vigência, destaca-se a importância de investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) nos LFO, de forma a capacitá-los para reproduzir ou até mesmo melhorar os produtos patenteados, ainda que em escala laboratorial. O desenvolvimento local do medicamento até a obtenção do registro sanitário pode ser utilizado para estimar custos de produção e subsidiar negociação de preços entre o MS e a empresa detentora da patente do medicamento, além de habilitar o uso da licença compulsória quando essas negociações não forem favoráveis. A implantação da política atual de transferência de tecnologia por meio da PDP não se adere totalmente à esta estratégia. Na PDP, não é possível a modificação para otimizar a produção por parte dos laboratórios que estão recebendo a tecnologia (CHAVES, 2015; SILVEIRA, 2016).

No que diz respeito à seleção dos medicamentos estratégicos para a produção pública nacional e os que realmente foram elencados para as PDP, pode-se observar que, apesar da adoção de alguns critérios, há dificuldade em identificar a existência de uma metodologia que tenha combinado os critérios definidos, assim como é feito nas demais situações onde há priorização de medicamentos para pesquisa ou para atuação regulatória. Não foi identificada a existência de método que combine as abordagens quantitativas, ou seja, que possam identificar as situações prioritárias para a Saúde Coletiva, tendo em vista o perfil epidemiológico ou de carga de doença da população, com as abordagens qualitativas, como, por exemplo, o princípio de solidariedade social e a possibilidade de desabastecimento. Os critérios, por si só, parecem não ser suficientes para garantir importantes Parcerias de Desenvolvimento Produtivo para a Saúde Coletiva.

O Objetivo de Desenvolvimento Sustentável número 3 (ODS 3) diz respeito à saúde de qualidade e inclui uma série de doenças com impacto nos sistemas de saúde. As metas, relacionadas a condições que exigem o uso de medicamentos, até 2030, incluem: a redução da taxa de mortalidade materna; a redução da mortalidade infantil, com o fim das mortes evitáveis nesta população; acabar com as epidemias de AIDS, tuberculose, malária e doenças tropicais negligenciadas, e combater a hepatite, doenças transmitidas pela água, e outras doenças transmissíveis; reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis via prevenção e tratamento, e promover a saúde mental e o bem-estar; 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 (PNUD, 2015; WHO, 2013b; WHO, 2015).

A condição, constante no ODS 3, que recebeu maior atenção na proposição de medicamentos estratégicos para a produção nacional e no desenvolvimento de PDP foi HIV/Aids. Esta condição merece algumas ponderações que podem ser estendidas a outras condições. As modifica-

ções nas linhas de tratamento são, em geral, rápidas, em comparação a outras doenças. A seleção destes medicamentos deve, portanto, ser feita de forma cuidadosa, considerando, não apenas as linhas terapêuticas, mas também a prospecção tecnológica, evitando investir em medicamento que logo será substituído por outra alternativa terapêutica. Isto é válido, também, para os medicamentos recém-incorporados ao SUS, que podem se mostrar desinteressantes em pouco tempo.

Foi possível demonstrar que o critério de solidariedade social, que reflete um dos critérios adicionais para seleção de medicamentos estratégicos para a produção pública no Brasil, o de ser um “produto negligenciado ou com potencial risco de desabastecimento”, não se refletiu nas propostas de PDP. Assim sendo, a proposta atual das PDP, no âmbito do CEIS, ainda que considerada importante, em termos do desenvolvimento e inovação, pode não responder às necessidades sanitárias.

Além dos produtos negligenciados, pode-se exemplificar sistemáticos desabastecimentos de medicamentos importantes na realidade sanitária brasileira, como a benzilpenicilina benzatina no contexto de crescente sífilis congênita (BRASIL, 2015a; BRASIL, 2015b), de testes diagnósticos como o Derivado Proteico Purificado (PPD) para a tuberculose (BRASIL, 2014f). Recente publicação aponta que o sistema de saúde enfrenta desabastecimento de L-asparaginase, adrenalina e fenitoína, atribuindo o fato ao desinteresse comercial dos produtores destes insumos farmacêuticos (REZENDE, 2016).

Há, igualmente, medicamentos-problema em pediatria, cuja ausência de formulações e dosagens para uso em crianças pode comprometer o tratamento de uma gama de doenças importantes (COSTA *et al.*, 2009). Muitos medicamentos-problema em pediatria possuem produção nacional, inclusive nos laboratórios públicos, só que em formulações e dosagens inadequadas para a faixa etária. Nestes casos, a necessidade é de se investir na produção de novas formulações e dosagens e não necessariamente de IFA.

Em comum, o desabastecimento de alguns medicamentos e os medicamentos para crianças possuem a característica de serem bens de saúde produzidos de longa data, não submetidos a patente e cujo uso está bem estabelecido para problemas de saúde que acometem populações específicas e mais vulneráveis.

Em qualquer estratégia, a necessidade sanitária merece ser o primeiro critério a ser considerado. Ela está presente, de diferentes maneiras nas propostas de priorização de medicamentos: na seleção de medicamentos estratégicos para a produção nacional e a constarem de PDP, no Brasil, corresponde ao critério de ser produto importante para o SUS, conforme as políticas e programas de saúde; em outras propostas de priorização constam como critérios a carga de doença, para pesquisa, e a necessidade médica, como critérios para a regulação.

Os resultados dos estudos de carga de doença, ou mesmo os dados epidemiológicos de morbidade e mortalidade, não parecem ser utilizados de forma sistemática a apontar as doenças e identificar as lacunas para estas condições e seus fatores de risco, para a seleção dos medicamentos estratégicos para produção nacional. O fato de ser produto importante para o SUS, por estar nas listas oficiais de incorporação, pode ser insuficiente para evidenciar situações específicas, como se há possibilidade de o tratamento existente se tornar ineficaz em breve, se há necessidade para grupos específicos de população ou se não existe ou há insuficiência de medicamentos para o tratamento das doenças de maior impacto no SUS.

Neste sentido, parece ser plausível sugerir que:

1. o princípio da “solidariedade social”, incluindo não apenas os medicamentos para populações negligenciadas, mas também para populações vulneráveis (crianças e idosos) e o potencial risco de desabastecimento, deixe de ser critério adicional para ser um dos critérios principais;
2. o critério “importância do produto para o SUS, conforme as políticas e os programas de promoção, prevenção e recuperação da saúde”, considere a carga de doença do Brasil e as necessidades médicas não (e pouco) atendidas, refletidas em lacunas terapêuticas, *vis a vis* evidências de eficácia e segurança, bem como informações sobre custo-efetividade com alternativas terapêuticas já existentes no SUS;
3. agreguem-se os critérios “de mercado”, sejam como principais ou alternativos: oportunidade científica, alternativas terapêuticas já existentes e indicações terapêuticas adicionais. Rezende (2016) sugere considerar a produção nas situações onde há monopólio ou patente, com único produtor;
4. os contratos das PDP devem permitir a flexibilização da produção pública nacional, durante a transferência de tecnologia, considerando outras apresentações farmacêuticas, associações medicamentosas e outros itens que necessitem ser adequados à realidade nacional e ao avanço tecnológico e terapêutico;
5. o critério de “incorporação tecnológica recente no SUS” seja desconsiderado ou ao menos relativizado quando se tratar de nova substância ativa, que pode ser desincorporada por eventos adversos graves ou desfavorável custo-efetividade;
6. considerar a prospecção terapêutica, de forma a identificar estratégias terapêuticas em vias de serem adotadas, evitando a seleção de medicamentos que se tornarão “obsoletos”;
7. monitorar e avaliar o vencimento da patente e a estratégia de investimento no desenvolvimento e futura produção como genérico e;
8. selecionar medicamentos e não grupos terapêuticos, tendo maior clareza na classificação dos medicamentos e suas indicações terapêuticas.

Independente dos critérios elencados, sugere-se que o Grupo Executivo do Complexo Industrial da Saúde (GECIS) ou outra Comissão a ser designada, desenvolva uma metodologia clara e explícita de combinação dos critérios para a atualização das listas de medicamentos estratégicos para a produção nacional e de seleção das propostas de PDP, oferecendo uma base sólida para discussão e decisão. Acredita-se que, desta forma, é possível contribuir para articular o CEIS e a política industrial à política de saúde e à sustentabilidade do Sistema Único de Saúde, atendendo, com maior precisão, às necessidades de saúde da população e considerando a solidariedade social.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALQAHTANI, S, et al. Priority review drugs approved by the FDA and the EMA: time for international regulatory harmonization of pharmaceuticals? **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** 24(7):709-15, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013294>. Acesso em: 07 abr 2016.
- BEGG, SJ; VOS, T; BARKER, B; STANLEY, L; LOPEZ, AD. Burden of disease and injury in Australia in the new millennium: measuring health loss from diseases, injuries and risk factors. **Med J Aust.** 188(1):36-40, 2008. Disponível em: https://www.mja.com.au/system/files/issues/188_01_070108/beg10596_fm.pdf. Acesso em: 04 jun 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916 de 10 de novembro de 1998.** Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União 1990; 10 nov. Disponível em: http://www.cff.org.br/userfiles/file/portarias/3916_gm.pdf. Acesso em: 04 mai 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 978, de 16 de maio de 2008.** Dispõe sobre a lista de produtos estratégicos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, com a finalidade de colaborar com o desenvolvimento do Complexo Industrial da Saúde e institui a Comissão para Revisão e Atualização da referida lista. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt0978_16_05_2008.html. Acesso em: 25 fev 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portarias MS/GM nº 1.284, de 26 de maio de 2010. 2010a.** Altera o anexo a Portaria nº 978/GM/MS, de 16 de maio de 2008.. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt1284_26_05_2010.html. Acesso em: 25 fev 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário Terapêutico Nacional 2010:** Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, **2010b.** 1135 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf. Acesso em: 15 jun 2016.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 837, de 18 de abril de 2012.** Define as diretrizes e os critérios para o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0837_18_04_2012.html. Acesso em: 23 dez 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 3.089, de 11 de dezembro de 2013a.** Redefine a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e as respectivas regras e critérios para sua definição. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3089_11_12_2013.html. Acesso em: 25 fev 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em Adultos. 2013b.** Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt/protocolo-clinico>. Acesso em: 10 dez 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 60, de 17 de dezembro de 2013c.** Torna pública a decisão de excluir os medicamentos biológicos para doença reumatoide do pulmão (CID M051) e vasculite reumatoide (CID M052) no Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Exclusao_Medicamentos-Biologicos-final.pdf. Acesso em: 04 jul 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.531, de 12 de novembro de 2014a.** 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. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt2531_12_11_2014.html. Acesso em: 18 dez 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Resolução de Diretoria Colegiada/RDC Anvisa nº 60 de 10 de outubro de 2014. 2014b.** Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios

- ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. DOU nº 197, de 13 de outubro de 2014, Seção 1, pág. 660.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **RDC nº 37, de 16 de julho de 2014. 2014c.** Dispõe sobre a priorização da análise técnica de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológicos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29227>. Acesso em: 18 abr 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. **Instrução Normativa – IN nº 3, de 16 de julho de 2014. 2014d.** Dispõe sobre a pontuação dos critérios para a priorização da análise técnica de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos e produtos biológicos. Disponível em: http://www.poderesaude.com.br/novo-site/images/publicacoes_18.06.2014-II.pdf. Acesso em: 18 abr 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria MS/GM nº 2.888, de 30 de dezembro de 2014e.** Define a lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS), nos termos do anexo a esta Portaria. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2014/prt2888_30_12_2014.html. Acesso em: 25 fev 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 08, 10 de setembro de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS. 2014f.** Recomendações para controle de contatos e tratamento da infecção latente da tuberculose na indisponibilidade transitória do Derivado Proteico Purificado. Brasília. 2014f. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/0B0CE2wq-dEaR-ZVU1c2UySGV6cmc/edit>. Acesso em: 04 jul 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa Conjunta nº 109/2015/GAB/SVS/MS, GAB/SCTIE/MS, 2015a.** Orienta a respeito da priorização da penicilina G benzatina para sífilis em gestantes e penicilina cristalina para sífilis congênita no país e alternativas para o tratamento da sífilis. Brasília. 2015. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2015/58575/nota_informativa_109_assinada_pdf_20349.pdf. Acesso em: 24 maio 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico – Sífilis. Ano IV- nº 1. Brasília. 2015b.** 32p. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57978/_p_boletim_sifilis_2015_fechado_pdf_p__18327.pdf. Acesso em: 04 jul 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Informe Técnico nº 01/2016a.** Esclarecimentos em relação à prorrogação do prazo para publicação da lista de produtos estratégicos para o sistema único de Saúde (SUS) e para envio de propostas de projeto de Parceria para Desenvolvimento Produtivo (PDP) para o ano de 2016. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/12/Informe-T--cnico-012016---12-02-16.pdf>. Acesso em: 24 maio 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Propostas de Projetos de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) aprovadas de 2009 a 2014. 2016b.** Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/16/Consolidado-PDP-2009-a-2014---no-site-em-16.02.2016.pdf>. Acesso em: 20 maio 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. 2016c.** Disponível em: Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>. Acesso em: 15 jun 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Telaprevir, boceprevir, filgrastim e alfaepoetina para o tratamento da hepatite C. **Relatório de Recomendação nº 222. CONITEC, 2016d.** 16p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_boceprevir-Boceprevir-Filgrastim-Alfaepoetina_Hepatite_Recomendacao.pdf. Acesso em: 04 jul 2016.
- CARTAXO RJ. **Metodologia de Priorização para Produção Nacional dos medicamentos pertencentes à lista do Sistema Único de Saúde** [dissertação Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação]. Rio de Janeiro: INPI; 2009.

- CHAVES G C. Interfaces entre a produção local e o acesso a medicamentos no contexto do Acordo TRIPS da Organização Mundial do Comércio. [Tese]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2015.
- CHAVES, G C et al. Estratégias de redução de preços de medicamentos para aids em situação de monopólio no Brasil. **Rev Saúde Pública**, 49:86, 2015. Disponível em: http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v49/pt_0034-8910-rsp-S0034-89102015049005459.pdf. Acesso em: 09 jun 2016.
- CORRÊA, M e CASSIER, M. Saúde pública, ciência e indústria: os programas industriais de cópia de medicamentos contra Aids em laboratórios farmacêuticos brasileiros e a política de acesso universal ao tratamento. In: CORRÊA M C D V, CASSIER M, editores. **Aids e saúde pública: contribuições à reflexão sobre uma nova economia política do medicamento no Brasil**. Rio de Janeiro: EdUERJ; 2010. p. 141-76.
- COSTA, JP E BECK, ST. Avanços no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Rev Saúde (Santa Maria)**, v.37, n.1, p. 65-76, 2011. Disponível em: <http://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/2592>. Acesso em: 04 jul 2016.
- COSTA, LS; BAHIA, L; GADELHA, CA (Org.). **Saúde, Desenvolvimento e Inovação**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Cepesc, 2015.
- COSTA, PQ; REY, LC; COELHO, HL. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. **J. Pediatr**, 85(3): 229-235, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572009000300008&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 04 jul 2016.
- DANTÉS, HG et al. La carga de la enfermedad en países de América Latina. **Salud Pública de México**, 53 (suplemento 2): 2011. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v53s2/03.pdf>. Acesso em: 18 fev 2016.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). **Guidance for Industry Expedited Programs for Serious Conditions – Drugs and Biologics**. 2014. 40 p. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf>. Acesso em: 04 jul 2016.
- FDA. Center of Drug Evaluation and Research. **Novel Drugs 2015**. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM481709.pdf>. Acesso em: 10 mai. 2016.
- FIGUEIREDO, TA. **Assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde e a carga de doença no Brasil**. 2015. [Tese Doutorado em Saúde Pública]. Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2015.
- GADELHA, AMJ, et al. **Relatório Final do Projeto Estimativa da Carga de Doença do Brasil 1998**. Rio de Janeiro; 2002.
- GADELHA, CAG, et al. **A dinâmica do sistema produtivo da saúde: inovação e complexo econômico-industrial**. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz, 2012; 221p.
- GADELHA, CAG, et al. **Sistema produtivo: Complexo Industrial da saúde**. In: Gadelha (coord.), Relatório Final do Projeto Perspectiva de Investimento no Brasil. IE-UFRJ / IE-Unicamp-BNDES. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: http://www.bndes.gov.br/sitebndes/export/sites/default/bndes_pt/Galerias/Arquivos/empresa/pesquisa/pib/pib_sintese_econ_conhec_vfinal.pdf. Acesso em: 20 nov. 2015.
- GAVA CM. **Registro sanitário de medicamentos novos**. As normas legais e uma análise do mercado brasileiro. 2005. 113f. [Dissertação Mestrado em Políticas Públicas e Saúde], Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <http://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/doconline/get.php?id=648> . Acesso em: 10 jan 2016.
- HAM, C; COULTER, A. Explicit and implicit rationing: taking responsibility and avoiding blame for health care choices. **J Health Serv Res Policy**, 6:163–9, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11467274>. Acesso em: 16 abr 2016.

- HASENCLEVER L. **Reflexo das Políticas Industriais e Tecnológicas de Saúde Brasileiras na Produção Local e no Fornecimento ao SUS**. Projeto apresentado à chamada MCTI/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/Decit N ° 41/2013. Disponível em: http://www.ie.ufrj.br/images/pesquisa/pesquisa/textos_sem_peq/texto0104.pdf. Acesso em: 18 dez 2015.
- IMS/IMS Institute for Healthcare Informatics. **Global Medicines Use in 2020: Outlook and Implications**. New Jersey. USA. 2015. 45p. Disponível em: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims-institute/reports/global-medicines-use-in-2020>. Acesso em: 18 mai 2016.
- LEITE, IC, et al. **Relatório Final do Projeto Carga de Doença do Brasil 2008**. Rio de Janeiro; 2013.
- MACHADO, CV; BAPTISTA, TWF; LIMA, LD. O planejamento nacional da política de saúde no Brasil: estratégias e instrumentos nos anos 2000. **Cienc. Saúde Coletiva**, 15(5):2367-2382, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000500012. Acesso em: 22 fev 2016.
- MAGALHÃES, JL. **Estratégia Governamental para internalização de fármacos & medicamentos em doenças negligenciadas**. 2010. 253 f. Tese (Doutorado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos), Escola de Química Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <http://tpqb.eq.ufrj.br/download/farmacos-e-medicamentos-em-doencas-negligenciadas.pdf>. Acesso em: 25 fev 2016.
- MCKENNA, MT, et al. Assessing the burden of disease in the United States using disability-adjusted life years. **Am J Prev Med**. 28(5):415-23, 2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894144>. Acesso em: 06 jun 2016.
- MOTA, LMH. et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Rev Bras Reumatol**, 55(3):281-309, 2015. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500414001752>. Acesso em: 04 jul 2016.
- MURRAY CJL, LOPEZ AD. Evidence-Based Health Policy-Lessons from the Global Burden of Disease Study. **Science**, 274(1): 740-3, 1996. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8966556>. Acesso em: 08 abr 2016.
- NORMAN, R, et al. The high burden of injuries in South Africa. **Bull World Health Organ**, 85(9):695-702, 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2636399/>. Acesso em: 20 mai 2016.
- OLIVEIRA, AF. **Carga Global de Doença no Brasil: O papel de fatores de risco como o tabagismo e o excesso de peso**. 2009. 145p. [Tese Doutorado em Ciências na área de Saúde Pública], Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro; 2009. Disponível em: http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/2556/1/ENSP_Tese_Oliveira_Andrea_Ferreira.pdf. Acesso em: 24 abr 2016.
- OLIVEIRA, MA, BERMUDEZ, JAZ, OSORIO-DE-CASTRO, CGS. **Assistência Farmacêutica e Acesso a Medicamentos**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2007.
- PADULA, R; NORONHA, GS; MITIDIARI, TL. **Complexo Econômico-Industrial de Saúde, Segurança e Autonomia Estratégica: para pensar a inserção do Brasil frente ao mundo**. Texto para Discussão N° 4. Rio de Janeiro : Fundação Oswaldo Cruz, 2015. Disponível em: <http://saudeamanha.fiocruz.br/sites/saudeamanha.fiocruz.br/files/SA%20-%20TD%2004.pdf>. Acesso em: 07 jun 2016.
- PNUD. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável propostos. ODS 3 - Saúde de qualidade . Assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/ODS3.aspx>. Acesso em: 04 jul 2016.
- PRESCRIRE. Towards better patient care: drugs to avoid. **Rev Prescrire** 36 (388): 138-146, 2016. Disponível em: <http://www.english.prescrire.org/en/.../Download.aspx>. Acesso em: 04 jul 2016.

- RESNIK, DB. Setting Biomedical Research Priorities: Justice, Science, and Public Participation. **Kennedy Institute of Ethics Journal**, 11(2):181-204, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11708334>. Acesso em: 04 jul 2016.
- REZENDE, K.S. Produção: a corda bamba entre o mercado e as necessidades de saúde pública. Organização Pan-americana da Saúde Boletim Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica, Vol. 1, no 4: 1-6, 2016. Brasília. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5059:producao-a-corda-bamba-entre-o-mercado-e-as-necessidades-de-saude-publica&Itemid=455. Acesso em: 04 jul 2016.
- RIDLEY, DB. E SÁNCHEZ, AC. Introduction of European priority review vouchers to encourage development of new medicines for neglected diseases. **Lancet**, 376 (9744): 922-7, 2010. Disponível em: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(10\)60669-1.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(10)60669-1.pdf). Acesso em: 04 jul 2016.
- SBPT/Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma – 2012. **J BrasPneumol**, 38 (Supl 1): S1-S46, 2012. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_suplemento.asp?id=88. Acesso em: 04 jul 2016.
- SCHOPPER D, et al. Estimating the burden of disease in one Swiss canton: what do disability adjusted life years (DALY) tell us? **Int J Epidemiol**. 29(5):871-7, 2000. Disponível em: http://www.eurohex.eu/bibliography/pdf/3062552507/Schopper_2000_IJE.pdf. Acesso em: 26 maio 2016.
- SCHRAMM, JMA, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, 9(4):897-908, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v9n4/a11v9n4>. Acesso em: 16 fev 2016.
- SILVEIRA, CCF. **Saúde pública, direitos de propriedade intelectual e políticas para o acesso a medicamentos: um estudo do antirretroviral atazanavir**. 2016. 220f. [Tese Doutorado em Saúde Coletiva]. IMS, UERJ, Rio de Janeiro, 2016.
- THOMSON MICROMEDEX. Healthcare Series (HCS). **Drug Information**, 2016. Disponível em: <http://www-micro-medexsolutions-com.ez68.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>. Acesso em: 10 jun 2016.
- VIERGEVER, R. et al. 2010. A checklist for health research priority setting: nine common themes of good practice. **Health Research Policy and Systems**, 15 December, 2010. Disponível em: <http://www.health-policy-systems.com/content/8/1/36>. Acesso em: 02 abr. 2016.
- WHO. **Priority Medicines for Europe and the World Update Report, 2013a**. Disponível em: www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/en/. Acesso em: 12 dez 2015.
- WHO. **The Selection and Use of Essential Medicines: Report of the WHO Expert Committee, 2013b** (including the 18th WHO Model List of Essential Medicines and the 4th WHO Model List of Essential Medicines for Children). WHO Technical Report Series 985. 2013. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112729/1/WHO_TRS_985_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 04 jul 2016.
- WHO. World Health Organization. **Promoting Access, quality and innovation to save and improve lives: Essential Medicines and Health Products**. Geneva. 2015. 16p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204469/1/WHO_EMP_2016.01_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 04 jul 2016.