

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ROGÉRIO HOEFLER

ANÁLISE DO VALOR TERAPÊUTICO ADICIONADO DOS NOVOS MEDICAMENTOS
REGISTRADOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 A 2015

BRASÍLIA

2016

ROGÉRIO HOEFLER

ANÁLISE DO VALOR TERAPÊUTICO ADICIONADO DOS NOVOS MEDICAMENTOS
REGISTRADOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 A 2015

1 volume

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: desenvolvimento e qualidade de produtos e serviços farmacêuticos.

Orientadora: Janeth de Oliveira Silva Naves

BRASÍLIA

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica

Hoefler, Rogério

Análise do valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos registrados no Brasil no período de 2006 a 2015 / Rogério Hoefler; orientador Janeth de Oliveira Silva Naves. -- Brasília, 2016.

79 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2016.

1. indústria farmacêutica. 2. inovações tecnológicas. 3. avaliação de medicamento. 4. avaliação de tecnologia biomédica. 5. difusão de inovação. I. de Oliveira Silva Naves, Janeth, orient. II. Título.

ANÁLISE DO VALOR TERAPÊUTICO ADICIONADO DOS NOVOS MEDICAMENTOS
REGISTRADOS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2006 A 2015

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em ____ de _____ de 2016.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Janeth de Oliveira Silva Naves - Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti - Faculdades Integradas do Planalto Central - Faciplac

Profa. Dra. Noêmia Urruth Leão Tavares - Universidade de Brasília

Profa. Dra. Pérola Oliveira Magalhães (Suplente) - Universidade de Brasília

*À Deus, à minha família, e a todos os que me
incentivaram a completar esta jornada.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que em vida não pouparam esforços para contribuir para minha felicidade e sucesso.

À minha querida esposa Marta, pelo amor, incentivo e apoio durante mais de duas décadas de convivência.

Às minhas amadas filhas, Rebeca, Victoria, Sophia e Glória, pelo amor, incentivo, compreensão e pelas alegrias proporcionadas, tornando menos extenuante o trabalho.

À diretoria e aos funcionários do Conselho Federal de Farmácia, pelo apoio e liberação para realização do mestrado.

Ao mestre e amigo Tarcísio José Palhano, pelos conselhos e orientações em minha vida profissional e pessoal.

À minha orientadora, Janeth Naves, por toda a atenção, zelo, carinho e compreensão demonstrados durante todo este processo, desde a concepção do projeto até sua conclusão, e por contribuir sobremaneira para meu crescimento técnico e científico.

À Teresa Meneses Leonardo Alves, pelas importantes contribuições a este trabalho.

À Christophe Kopp, da Revista Prescrire, pela concessão de acesso livre à publicação.

Aos professores dos Programas de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde, Carlos M. I. Córdova, Cláudio Lorenzo, Mauro Sanchez, Silvana Nair Leite Contezini, entre outros, pelas valiosas orientações e por agregarem conteúdo técnico-científico e experiência ao meu currículo.

Aos colegas de salas de aula, pelo companheirismo e trocas de experiências.

Às equipes das secretarias de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e em Ciências da Saúde, pela atenção, disponibilidade e carinho durante o percurso.

À Universidade de Brasília e ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade de realização do mestrado.

“Eu não proporei algo ditado meramente pela teoria, mas confirmarei tudo por meio da experiência e dos fatos, os guias mais confiáveis e infalíveis”

James Lind, 1753

RESUMO

HOEFLER, Rogério. **Análise do valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos registrados no Brasil no período de 2006 a 2015**. Brasília, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

INTRODUÇÃO: Muitos medicamentos novos são lançados a cada ano em todo o mundo. Porém, em geral, os benefícios por eles proporcionados não estão completamente definidos na ocasião da aprovação pelas autoridades sanitárias. Nesse contexto, têm sido propostos métodos e critérios para a avaliação do valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos, com o intuito de orientar decisões em regulação sanitária e na incorporação desses produtos na prática clínica. **OBJETIVO:** Analisar os medicamentos novos registrados no Brasil no período de 10 anos, quanto ao valor terapêutico adicionado. **MÉTODOS:** Estudo exploratório quantitativo, descritivo e analítico, sobre os medicamentos novos registrados no Brasil, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, utilizando-se técnicas de levantamento e análise de dados e documentos. Os medicamentos novos identificados foram classificados em "inovação terapêutica (IT)" ou "não inovação terapêutica (NIT)", conforme critérios da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) e Prescrire-Lexchin. **RESULTADOS:** No período analisado, foram identificados 211 produtos novos registrados no Brasil; desses, 17 foram excluídos por serem vacinas, duplicações ou suplemento nutricional, e 194 foram analisados. O número de medicamentos novos registrados por ano variou de 10 a 28 (média: 19,4). Dos medicamentos novos analisados, 109 (56,2%) haviam sido avaliados pela CMED, entre os quais 9 (8,3%) foram considerados IT. Cento e quarenta e sete (75,8%) dos medicamentos novos foram avaliados pela Revista Prescrire, mas nove não puderam ser classificados porque não havia suficiente evidência científica; dessa forma, 138 foram classificados pelos critérios Prescrire-Lexchin. Doze (8,2%) dos 147 avaliados foram considerados IT. Oitenta medicamentos novos foram analisados por ambos os critérios, tendo sido constatada fraca concordância entre as classificações obtidas [Índice kappa = 0,061 (IC95%: -0,158 a 0,280; p = 0,587)]. As companhias farmacêuticas estadunidenses foram as que apresentaram maior proporção de medicamentos novos e de IT. Antineoplásicos, imunossuppressores, antidiabéticos e antivirais foram os medicamentos mais frequentes entre os analisados. Vinte e cinco (12,9%) dos medicamentos novos registrados no período foram incorporados pelo Ministério da Saúde em listas de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS), sete deles considerados IT. Quanto à cobertura da carga de doença no Brasil, 59 (33,9%) dos novos medicamentos destinaram-se ao tratamento de doenças que figuravam entre as 15 de maior carga de morbimortalidade em 2008. **CONCLUSÃO:** Foi marcante a baixa proporção de produtos considerados IT entre os medicamentos novos analisados, independente do critério de avaliação utilizado. Poucos dos medicamentos novos registrados foram incorporados à lista de medicamentos oferecidos pelo SUS, nenhum dos quais atendia ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica ou se destinava ao tratamento de doença negligenciada.

Palavras-chave: difusão de inovação, indústria farmacêutica, avaliação de medicamento, avaliação de tecnologia biomédica, inovações tecnológicas.

ABSTRACT

HOEFLER, Rogério. **Analysis of added therapeutic value of the new drugs approved in Brazil, from 2006 to 2015.** Brasília, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

BACKGROUND: Many drugs have been launched each year around the world. However, in general, their benefits are not completely defined at the time of their approval by regulatory authorities. Several organizations have been proposing methods and criteria for the assessment of added therapeutic value of new drugs, as parameters for guiding regulatory decisions, and for introducing these products into clinical practice. **AIMS:** To assess the new drugs licensed in Brazil in a 10-year period, regarding the added therapeutic value. **METHODS:** It was carried out an exploratory quantitative, descriptive and analytical study, on the new drugs licensed in Brazil, from January 2006 to December 2015, using techniques of data collecting and analysis of data and documents. The identified new drugs were classified as "therapeutic innovation (TI)" or "non therapeutic innovation (NTI)", based on the criteria of the Chamber of Regulation of Medicines Market (*Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos* – CMED) and Prescrire-Lexchin. **RESULTS:** In the analyzed period, 211 new products licensed were identified in Brazil; from these, 17 were excluded (vaccines, duplications and nutritional supplement) and 194 were analyzed. The number of new drugs licensed yearly ranged from 10 to 28 (average: 19.4). From the new drugs analyzed, 109 (56.2%) had been assessed by CMED, from which 9 (8.3%) were considered TI. One hundred forty seven (75.8%) from the new drugs were evaluated by Prescrire, but nine couldn't be classified because there wasn't sufficient scientific evidence; then 138 were classified by the Prescrire-Lexchin criteria. Twelve (8.2%) of the 147 evaluated new medicines were considered TI. Eighty new drugs were classified by both criteria, resulting in a weak agreement between them [$kappa$ index = 0.061 (95% CI: -0.158 to 0.280; $p = 0.587$)]. The USA's pharmaceutical companies presented higher proportion of new and TI drugs. Antineoplastics, immunosuppressants, antidiabetics and antivirals were the more frequent drug classes in the sample. Among the licensed new drugs on the period, 25 (12.9%) were selected by the Ministry of Health for the official lists of drugs offered by the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde* - SUS), from those, seven were considered TI. Concerning the Brazilian disease burden, 59 (33.9%) of the new drugs were addressed to the treatment of diseases that represented the 15 highest morbidity and mortality burden in 2008. **CONCLUSION:** At the analyzed period, the low proportion of drugs considered TI was significant, regardless the assessment criteria. Few licensed new drugs have been included in the list of drugs provided by SUS, and none was addressed for the treatment of neglected disease or met the drug needs for the Primary Health Care.

Key-words: diffusion of innovation, drug industry, drug evaluation, biomedical technology assessment, technological innovations.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Medicamentos novos registrados no Brasil de janeiro de 2006 a dezembro de 2015.....	45
Figura 2 -	Número de medicamentos novos registrados no Brasil, por ano, no período de 01/01/2006 a 31/12/2015	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Termos técnicos empregados nas buscas para a revisão da literatura	18
Quadro 2 - Medidas de concordância para dados categóricos (índice <i>kappa</i>)	42
Quadro 3 - Medicamentos novos registrados no Brasil, classificados como IT por pelo menos uma das avaliações consideradas nesta análise, com data da incorporação à lista do SUS e o componente da Assistência Farmacêutica, quando pertinentes	52
Quadro 4 - Medicamentos novos registrados no Brasil e incorporados ao SUS, classificados como NIT, ou não avaliados ou não classificados por falta de evidências	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do valor terapêutico adicionado dos medicamentos novos registrados, segundo critérios da CMED	46
Tabela 2 - Classificação do valor terapêutico adicionado dos medicamentos novos registrados, segundo critérios da revista Prescrire e Prescrire-Lexchin	47
Tabela 3 - Número de medicamentos novos registrados no Brasil, por país de origem das companhias farmacêuticas, e suas avaliações quanto ao valor terapêutico adicionado	48
Tabela 4 - Classificação ATC dos medicamentos novos registrados no Brasil.....	50
Tabela 5 - Incorporação de medicamentos novos em listas de medicamentos oferecidos pelo SUS.....	51
Tabela 6 - Número de medicamentos novos registrados no Brasil, classificados como IT e NIT (ou não avaliados ou não classificados por falta de evidência), cotejados com as 15 principais doenças do estudo carga de doença no Brasil 2008.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

AMP	<i>Association Mieux Prescrire</i>
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i> - Sistema de Classificação Antômica Terapêutica Química
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CENM	<i>Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CmENM	<i>Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos</i>
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i> - anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
EUnetHTA	<i>European Union network for Health Technology Assessment</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCV	Vírus da hepatite C
HIV-1	Vírus da imunodeficiência humana adquirida tipo 1
HTAi	<i>Health Technology Assessment International</i>
HTAsiaLink	Rede Asiática de Agências de ATS
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Interfarma	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
IQWiG	<i>Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISDB	<i>International Society of Drug Bulletins</i>
ISTAHC	<i>International Society for Technology Assessment in Health Care</i>
IT	Inovação terapêutica
ITT	<i>Intention to Treat</i> - Intenção de Tratar
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIT	Não inovação terapêutica
NLM	<i>National Library of Medicine</i> - Biblioteca Nacional de Medicina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PMPRB	<i>Patented Medicine Prices Review Board</i>
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PSF	Programa Saúde da Família
Rebrats	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RedETSA	Rede de ATS das Américas
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
YLD	<i>years lived with disability</i> (anos de vida com incapacidade)
YLL	<i>years of life lost</i> (anos de vida perdidos)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA	18
2.2	ACESSO E USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS	19
2.3	VALOR TERAPÊUTICO ADICIONADO OU INOVAÇÃO TERAPÊUTICA.....	21
2.4	AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	24
2.5	AVANÇO TERAPÊUTICO COMO CRITÉRIO PARA SE DEFINIR PRIORIDADE NO PROCESSO DE REGISTRO, PREÇOS DE ENTRADA NO MERCADO E PARA A INCORPORAÇÃO DE UM NOVO MEDICAMENTO NA PRÁTICA CLÍNICA	26
2.6	AVALIAÇÕES DO VALOR TERAPÊUTICO ADICIONADO DE NOVOS MEDICAMENTOS, POR ÓRGÃOS OFICIAIS	28
2.6.1	Brasil	28
2.6.2	Estados Unidos da América	30
2.6.3	Canadá	31
2.6.4	Alemanha	33
2.6.5	Espanha	33
2.7	AVALIAÇÕES DE NOVOS MEDICAMENTOS POR ORGANIZAÇÕES INDEPENDENTES	35
3	OBJETIVOS	37
3.1	OBJETIVO GERAL	37
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4	MÉTODOS	38
4.1	TIPO DE ESTUDO	38
4.2	PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	38
4.3	PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DE DADOS	39
4.3.1	Classificação do valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos	40
4.3.1.1	<i>Classificação do valor terapêutico adicionado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos</i>	40
4.3.1.2	<i>Classificação do valor terapêutico adicionado pela revista Prescrire, adaptada por Lexchin (Prescrire-Lexchin)</i>	40
4.3.1.3	<i>Concordância entre as avaliações de valor terapêutico adicionado</i>	41
4.3.2	Características dos detentores dos registros de medicamentos novos no Brasil ..	42
4.3.3	Sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)	42
4.3.4	Incorporação na lista de medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde do Brasil	43
4.3.5	Carga de doença no Brasil	44
5	RESULTADOS	45
6	DISCUSSÃO	58
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68

APÊNDICE A -	Número de medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 01/01/2006 a 31/12/2015, por origem das companhias farmacêuticas, número de avaliados quanto ao valor terapêutico adicionado e dos considerados IT, por método	76
---------------------	--	-----------

1 INTRODUÇÃO

As dificuldades de acesso aos serviços de saúde e aos medicamentos ainda é problema social preocupante em todo o mundo. No Brasil, segundo resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (IBGE, 2015), dos cerca de 30,7 milhões de brasileiros que procuraram atendimento de saúde nas duas semanas que antecederam a entrevista, 97% conseguiram. Destes, 64,8% receberam uma prescrição de medicamentos, mas 17,5%, cerca de 3,4 milhões de pessoas, não tiveram acesso a esses produtos. Na Região Norte, o percentual de acesso a todos os medicamentos prescritos foi inferior à média nacional (75,8%). A proporção de pessoas com nível superior completo que obtiveram todos os medicamentos foi maior que a observada entre as pessoas sem instrução ou com ensino fundamental incompleto (88,8% *versus* 79,9%) (IBGE, 2015).

Por outro lado, introduzir um novo medicamento no mercado não é tarefa fácil. Segundo Milne (2014), para cada fármaco que chega aos testes clínicos em humanos, milhares são deixados de lado por diversas razões, entre elas a toxicidade demonstrada nos testes em animais. Quando alcança as fases clínicas, a chance de ser aprovado pela agência reguladora é de cerca de 1:10. Neste percurso, os patrocinadores levam cerca de uma década e investem algumas centenas de milhões de dólares para que o medicamento chegue ao mercado.

Segundo a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), organização que congrega as companhias farmacêuticas responsáveis por mais de 80% dos registros de medicamentos novos no Brasil, em média, são investidos cerca de 800 a 900 milhões de dólares para o desenvolvimento de um novo medicamento (ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2015), embora estimativas internacionais variem de 100 milhões a 1,3 bilhão de dólares (GAGNON & LEXCHIN, 2008; LIGHT & LEXCHIN, 2012).

Quanto ao mercado farmacêutico, em 2015, o Brasil ocupava o sétimo lugar no *ranking* mundial, tendo movimentado cerca de 28 bilhões de dólares. Estimativas apontam que o país ocupará o quarto lugar do mercado farmacêutico mundial em 2018, o qual deverá movimentar cerca de 1,25 trilhão de dólares.

Apesar das vultosas cifras envolvidas neste ramo tecnológico, postula-se que a indústria farmacêutica mundial enfrenta um período de crise em inovação (KESSELHEIM et al., 2013). A cada ano, são lançados muitos medicamentos em todo o mundo. Porém, em

geral, a efetividade terapêutica desses produtos não é completamente definida na ocasião de sua aprovação pelas autoridades sanitárias (PÜNTMANN et al., 2010).

Em estudo descritivo (VIDOTTI; CASTRO; CALIL, 2008), no qual foram analisados os novos medicamentos lançados no mercado brasileiro no período de 2000 a 2004, observou-se que apenas cerca de um terço deles se constituía de produtos inovadores. Além disso, medicamentos para o tratamento de doenças infecciosas típicas de países em desenvolvimento não foram contemplados entre os novos produtos (VIDOTTI; CASTRO, 2009).

Nesse contexto, organizações independentes e grupos de pesquisa têm proposto métodos para a avaliação do valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos (PÜNTMANN et al., 2010; MOTOLA et al., 2005; MOTOLA et al., 2006; PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2014; CENTRO ANDALUZ DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS, 2014; KESSELHEIM et al., 2013). Essas propostas têm em comum a análise das evidências científicas contemporâneas, embora possam apresentar algumas variações metodológicas (KESSELHEIM et al., 2013).

Dentro da perspectiva de promoção do acesso e do uso racional de medicamentos, e, especialmente, considerando os desafios da inovação terapêutica na área farmacêutica, é proposto um estudo exploratório quantitativo, descritivo e analítico, sobre o valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos registrados no Brasil.

Este trabalho tem como propósito apresentar dados que subsidiem discussões sobre os conceitos de valor terapêutico adicionado, aqui assumido como equivalente a "nível de inovação terapêutica", e a importância de sua aplicação como parâmetro para orientar decisões em regulação sanitária e na incorporação de medicamentos novos na prática clínica. O uso criterioso dos medicamentos permite alcançar mais benefícios clínicos com menos danos aos seus usuários, e ainda reduz custos que impactam os orçamentos destinados à Saúde, já limitados e decrescentes (ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT, 2015). Como casuística para subsidiar as discussões, foram analisados os medicamentos novos, registrados no Brasil no período de 2006 a 2015, no que tange ao valor terapêutico adicionado dos mesmos e desdobramentos relacionados, como a incorporação em listas de medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e o perfil das doenças e condições clínicas para as quais se destinam. Pretende-se, com este trabalho, responder às seguintes perguntas:

- a) Quão inovadores são os medicamentos novos registrados no Brasil, sob o ponto de vista terapêutico?

- b) Quantos dos medicamentos novos registrados no Brasil atendem às necessidades e prioridades de saúde locais?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Inicialmente, foi realizada revisão da literatura para a fundamentação teórica do estudo e das discussões dele decorrentes. Para isso, foram realizadas buscas extensivas nas bases de dados PubMed e PubMed Central®, da *National Library of Medicine* (Biblioteca Nacional de Medicina - NLM), EUA; Portal de Periódicos CAPES, Brasil; *Turning Research Into Practice* (TripDatabase), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico. Foram realizadas buscas por artigos e documentos publicados nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Algumas referências mais antigas foram consideradas em razão de sua importância para o tema; em geral, foram identificadas em citações de artigos consultados. Os termos técnicos empregados nas buscas, isolados e/ou em combinações, são apresentados no Quadro 1 (busca ampliada em razão da insuficiência dos termos MeSH e DeCS inicialmente propostos).

Quadro 1 - Termos técnicos empregados nas buscas para a revisão da literatura

Termos em Português	Termos em Inglês
avaliação de tecnologia em saúde, avaliação de medicamentos	health technology assessment, drug evaluation, drug assessment
avanço terapêutico, inovação terapêutica, valor terapêutico adicionado, valor terapêutico, inovação farmacêutica	therapeutic advance, therapeutic innovation, added therapeutic value, value for marketed medicines, therapeutic value, pharmaceutical innovation
inovação, difusão de inovação	innovation, diffusion of innovation, innovation diffusion
carga global de doença	global burden of disease
medicina baseada em evidência	evidence-based medicine
medicamentos de interesse em saúde pública	drugs of interest in public health
agências reguladoras	regulatory agencies, government agencies
registro sanitário de medicamentos, revisão prioritária, revisão padrão	registry of medicines, priority review, standard review

(continua)

Quadro 1 (conclusão)

Termos em Português	Termos em Inglês
efetividade do tratamento, desfecho do tratamento	treatment effectiveness, treatment outcome
política nacional de medicamentos	national drug policy
preços de medicamentos	prices of medicines, drug prices
mecanismos de reembolso	reimbursement mechanisms
Sistema Único de Saúde	national health policy
informação independente sobre medicamentos	independent drug information
medicamentos, medicamentos novos	medicines, drugs, pharmaceuticals, new active substances, new drugs, new medicines
pesquisa e desenvolvimento (P&D)	research and development (R&D)
patentes	patents
companhia farmacêutica, fabricante de medicamentos, indústria farmacêutica	drug companies, drug manufacturer, drug industry
marketing farmacêutico, propaganda de medicamentos, publicidade médica	drug advertisement, drug promotion

Fonte: produção do próprio autor.

2.2 ACESSO E USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

O crescimento contínuo dos gastos em saúde, a produção cada vez maior de novas tecnologias e as mudanças no perfil epidemiológico das populações, ocorridos nas últimas décadas, levam à diversificação das necessidades de atenção. Com isso, surgem pressões, nos âmbitos social e político, para o desenvolvimento de mecanismos de articulação entre os setores envolvidos na produção, incorporação e na utilização de tecnologias nos sistemas de saúde (BRASIL, 2010).

Muitos medicamentos novos são lançados a cada ano, em todo o mundo, porém, em geral, não se dispõe de dados completos sobre a efetividade dos mesmos na ocasião do registro nos órgãos sanitários competentes (PÜNTMANN et al., 2010).

Apesar disso, as companhias farmacêuticas impõem sua agenda, na medida em que priorizam a submissão ao registro de medicamentos comercialmente atraentes, e influenciam

os profissionais e usuários por meio de publicidade com alegações sobre uma inovação que não se sustenta à luz das evidências científicas (PAUMGARTTEN & NASCIMENTO, 2014; ROZENFELD, 2014; LIGHT & LEXCHIN, 2012). Dessa forma, difunde-se na sociedade a ideia de que todo medicamento novo representa um avanço terapêutico e que oferece melhores desfechos em saúde do que os já disponíveis (DAVIS & ABRAHAM, 2011; VITRY et al., 2013; CAETANO, 2014), mesmo que isso não se confirme na clínica (van LUIJN et al., 2010).

No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998) estabelece, entre suas diretrizes, a promoção do uso racional de medicamentos e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Na mesma linha, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2004) inclui estes temas como eixos estratégicos.

O uso de um medicamento é racional quando o mesmo se faz necessário, é prescrito de forma apropriada, está disponível no momento oportuno a um preço acessível às pessoas, sendo então dispensado de forma adequada e utilizado em doses, intervalos e período de tempo corretos. O medicamento apropriado deve ser efetivo, com qualidade e segurança aceitáveis (WHO, 1987).

Medicamentos essenciais são aqueles que atendem às necessidades prioritárias nos cuidados à saúde de uma população. Eles são selecionados considerando a relevância para a saúde pública, a evidência científica sobre eficácia e segurança, e a custo-efetividade comparativa. Os medicamentos essenciais devem estar sempre disponíveis nos sistemas de saúde, em quantidades adequadas, sob formas farmacêuticas apropriadas, com qualidade assegurada e informação apropriada, a um preço acessível aos indivíduos e à comunidade (LAING *et al.*, 2003; WHO, 2013; WHO, 2016).

A elaboração de listas de medicamentos essenciais é importante estratégia para promover acesso e uso racional, além de orientar a produção farmacêutica e o desenvolvimento científico e tecnológico (BRASIL, 1998).

Desde 1964, o Brasil elabora listas oficiais de medicamentos, antes mesmo da publicação da lista modelo de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1978. Porém, somente a partir de 1975 a lista brasileira passou a ser denominada Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) (BRASIL, 2015).

Em 2011 (BRASIL, 2011a), o governo brasileiro assumiu um conceito ampliado para a Rename, a qual passou a incluir todos os medicamentos indicados para o atendimento das doenças e dos agravos no âmbito do SUS, dos componentes básico, especializado, estratégico, insumos farmacêuticos e os medicamentos de uso hospitalar.

No Brasil, o financiamento público das ações em saúde é organizado em cinco blocos (BRASIL, 2007):

- a) atenção básica;
- b) atenção de média e alta complexidade ambulatorial e hospitalar;
- c) vigilância em saúde;
- d) assistência farmacêutica;
- e) gestão do SUS.

O bloco da Assistência Farmacêutica está dividido em três componentes: Componente Básico, Componente Estratégico e Componente Especializado. O Componente Básico abrange medicamentos e insumos essenciais, destinados à cobertura de doenças e agravos mais prevalentes, tais como diabetes e hipertensão, no âmbito da atenção primária em saúde, em nível ambulatorial nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e no Programa Saúde da Família (PSF). O Componente Especializado inclui medicamentos destinados às linhas de cuidado definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), para pacientes com doenças como artrite reumatoide, doença de Crohn, doença de Gaucher, entre outras. O Componente Estratégico abrange os medicamentos para tratamento dos portadores de doenças endêmicas e epidêmicas, como HIV/Aids e hepatite C crônica, incluindo aquelas denominadas negligenciadas, como tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose e doença de Chagas. O bloco de financiamento da assistência farmacêutica não abrange os medicamentos de uso hospitalar, os quais estão contemplados pelo bloco da atenção de média e alta complexidade. Os medicamentos de uso oncológico são disponibilizados por estabelecimentos credenciados no SUS.

A seguir, é apresentado o conceito de valor terapêutico adicionado de um medicamento, importante para órgãos reguladores e gestores da saúde, bem como para profissionais da saúde e seus pacientes, porque introduz critérios de avaliação de medicamentos novos com raciocínio similar aos empregados no processo de seleção de medicamentos essenciais.

2.3 VALOR TERAPÊUTICO ADICIONADO OU INOVAÇÃO TERAPÊUTICA

A produção, exploração e a difusão do conhecimento são fundamentais para o crescimento econômico, o desenvolvimento e o bem-estar das nações. A natureza e o panorama da inovação mudam com o tempo, assim como a necessidade de indicadores que considerem tais mudanças e ofereçam aos formuladores de políticas instrumentos apropriados

de análise. Desde sua primeira edição, em 1992, o Manual de Oslo se tornou referência para várias pesquisas que examinaram a natureza e os impactos da inovação no setor comercial (ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO, 2005).

O Manual de Oslo define quatro tipos de inovações que encerram um amplo conjunto de mudanças nas atividades das empresas: inovações de produto, inovações de processo, inovações organizacionais e inovações de marketing (ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO, 2005).

As inovações de produto, foco deste trabalho, envolvem mudanças significativas nas potencialidades de produtos e serviços. Incluem-se bens e serviços totalmente novos e aperfeiçoamentos importantes para produtos existentes. Inovações de processo representam mudanças significativas nos métodos de produção e de distribuição. As inovações organizacionais referem-se à implementação de novos métodos organizacionais, tais como mudanças em práticas de negócios, na organização do local de trabalho ou nas relações externas da empresa. As inovações de marketing envolvem a implementação de novos métodos de marketing, incluindo mudanças no desenho do produto e na embalagem, na promoção do produto e sua colocação, e em métodos de estabelecimento de preços de bens e de serviços (ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO, 2005).

As políticas de promoção da inovação devem estar fundamentadas numa definição clara, transparente e operacional do que se entende por inovação no âmbito sanitário. Além da dificuldade inerente que representa a tentativa de definir o conceito de inovação, estão as diversas interpretações, algumas complementares e outras contraditórias entre si. Com frequência, costuma-se identificar inovação com o valor agregado por um novo conhecimento ou produto, mas não existe consenso sobre como medir ou avaliar tal valor. Em alguns casos, a inovação está relacionada à geração de benefícios empresariais e, dessa forma, ao desenvolvimento econômico, derivado das vantagens competitivas que possibilita a inovação. Sob a perspectiva da saúde pública, inovação se relaciona com aporte terapêutico (maiores ganhos em saúde em relação aos tratamentos existentes) e/ou econômico (menores custos com tratamento). O conceito de inovação socialmente necessária ou baseada nas necessidades sanitárias, se contrapõe à inovação percebida exclusivamente pela sua capacidade de gerar benefícios para os titulares. A evidência científica da avaliação de tecnologias sanitárias acentua uma falta de inovação terapêutica real de muitos dos medicamentos comercializados em anos recentes, que em muitos casos constituem novas entidades químicas para uso

farmacêutico que não implicam melhoria terapêutica alguma (também conhecidos como medicamentos me-toos), embora impliquem um aumento considerável do seu custo (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2009).

Kesselheim et al. (2013), com o objetivo de desenvolver uma taxonomia de métodos para mensurar inovação em desenvolvimento de fármacos, identificaram quatro categorias de métodos usados para mensurar inovação de medicamentos: contagem de fármacos, avaliações independentes de valor terapêutico, marcadores econômicos e patentes.

O tema inovação terapêutica, assim como inovação tecnológica em geral, é relevante nos âmbitos político e social para qualquer sociedade. Porém, é de surpreender o fato de ainda não haver consenso sobre sua definição, sobre as características e atributos que um produto inovador deve apresentar, e sobre quais critérios devem ser considerados para se julgar se um novo medicamento é ou não inovador (ÁLVAREZ, 2009).

Uma clara definição do valor terapêutico adicionado, ou nível de inovação terapêutica, pode ser útil para identificar e recompensar os fabricantes dos novos medicamentos que agregam elevado valor terapêutico e, com isso, estimular a contínua inovação (ÁLVAREZ, 2009; ARONSON et al., 2012). As agências reguladoras e órgãos governamentais podem priorizar as análises dos processos de registro de medicamentos com elevado valor terapêutico adicionado e podem autorizar a aplicação de preços mais elevados para premiar os respectivos detentores. Além disso, tal definição pode servir para orientar decisões clínicas pelos profissionais da saúde, em benefício dos pacientes (ÁLVAREZ, 2009; CENTRO ANDALUZ DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS, 2014).

Necessariamente, uma inovação terapêutica relevante resulta em melhores desfechos em morbidade, mortalidade e qualidade de vida para as populações. Esses aspectos devem ser analisados para se definir o valor terapêutico adicionado de um novo medicamento e concluir se o mesmo deve ser introduzido na prática clínica, considerando os interesses dos pacientes e de seus provedores (ÁLVAREZ, 2009; EICHLER et al., 2015). No passado, considerava-se inovação qualquer novo mecanismo de ação ou nova molécula. Porém, nas últimas décadas, um novo medicamento passou a ser considerado inovador apenas quando há demonstração cientificamente robusta de que proporciona vantagem clinicamente relevante em comparação às terapias já estabelecidas para o mesmo uso (PÜNTMANN et al., 2010; U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2016).

Segundo Álvarez (2009), um medicamento considerado uma inovação terapêutica deve apresentar as seguintes vantagens frente às opções terapêuticas já disponíveis: maior eficácia/efetividade e segurança; melhora da qualidade de vida e da satisfação dos pacientes;

redução dos custos de tratamento; melhora terapêutica para subgrupos de pacientes; ou a possibilidade de tratar doenças sem disponibilidade prévia de tratamento.

Ao que pese a importância prática em se definir o valor terapêutico adicionado de um novo medicamento, os critérios aplicados por diferentes organizações são sensivelmente heterogêneos entre si. A harmonização dos critérios empregados para se definir quando um medicamento representa um avanço terapêutico, e qual seu valor terapêutico adicionado, seria de grande utilidade (ÁLVAREZ, 2009; KESSELHEIM et al., 2013). As agências de ATS e suas redes têm contribuído de forma significativa para que isso seja alcançado.

Portanto, o termo inovação farmacêutica pode ter mais de uma conotação, contudo, para os propósitos deste trabalho, será abordada a inovação terapêutica, ou valor terapêutico adicionado; neste mesmo raciocínio, um novo medicamento pode ser considerado "inovação terapêutica (IT)" ou "não inovação terapêutica (NIT)".

2.4 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Nas últimas décadas, houve uma crescente atenção para as avaliações de tecnologias em saúde (ATS), incluindo análises de custo-efetividade, para apoiar decisões sobre acesso de novos medicamentos ao mercado. A ATS é um instrumento de política de saúde na Europa desde a década de 1980, todavia, apenas durante a última década tem sido diretamente empregada em decisões sobre preço, reembolso e diretrizes terapêuticas. A influência de agências nacionais de ATS, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no Reino Unido, e o *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), na Alemanha, é tão relevante que passou a preocupar as companhias farmacêuticas, pois, a depender das avaliações dessas agências, um novo medicamento, mesmo que aprovado pela agência reguladora, pode não ser incluído no sistema público de reembolso, limitando seu mercado de forma significativa (JONSSON, 2011).

A necessidade de se produzir e se difundir as avaliações independentes sobre novas tecnologias, entre elas os medicamentos, fez surgir organizações internacionais, financiadas principalmente com recursos públicos, para apoiar o desenvolvimento e tornar internacionalmente conhecidas as atividades de ATS.

Em 1985, foi criada a *International Society for Technology Assessment in Health Care* (ISTAHC), a qual, em 2003, deu lugar à *Health Technology Assessment International* (HTAi) (BANTA et al., 2009). Criada em 1993, a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) reúne organizações que fornecem pareceres em ATS para

governos (HAILEY, 2009). Os principais produtos da INAHTA são os guias e as diretrizes sobre ATS, relatórios, pesquisas e projetos conjuntos. É apoiada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e pela OMS, e interage com a HTAi e com redes de ATS regionais mais recentes, como a *European Union network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), a HTAsiaLink, e a Rede de ATS das Américas (RedETSA), criadas em 2006, 2010 e em 2011, respectivamente (INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2016)

A Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) (BRASIL, 2010), instituída no Brasil em 2009, representa importante passo para melhorar o acesso e qualificar os serviços ofertados no SUS. A PNGTS é dirigida aos gestores de saúde, nas três esferas de governo, bem como a todos os profissionais da saúde, aos usuários do SUS, aos fabricantes e fornecedores de insumos e serviços para saúde.

O objetivo geral da PNGTS é maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade (BRASIL, 2010).

Entre as ações para operacionalizar a PNGTS, o MS instituiu, em 2011, a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) (BRASIL, 2011c). Esta rede busca estabelecer a ponte entre pesquisa, política e gestão, fornecendo subsídios para decisões de incorporação, monitoramento e abandono de tecnologias, entre elas os medicamentos. Trata-se de uma estratégia para viabilizar a elaboração e a disseminação de estudos de ATS prioritários para o sistema de saúde brasileiro, contribuindo para a formação e a educação continuada nas áreas do sistema de saúde nacional. Nas atividades de ATS são levados em consideração aspectos como: segurança, exatidão, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade, impacto orçamentário, equidade e impactos éticos, culturais e ambientais (BRASIL, 2016).

As organizações envolvidas em ATS são importantes como foros de discussão sobre temas e métodos em ATS, apoiam a criação de novas agências e favorecem o trabalho em rede.

A ATS, como ferramenta para a definição do valor terapêutico adicionado de um medicamento, é igualmente importante para apoiar decisões nos sistemas de saúde.

2.5 AVANÇO TERAPÊUTICO COMO CRITÉRIO PARA SE DEFINIR PRIORIDADE NO PROCESSO DE REGISTRO, PREÇOS DE ENTRADA NO MERCADO E PARA A INCORPORAÇÃO DE UM NOVO MEDICAMENTO NA PRÁTICA CLÍNICA

A licença de comercialização de um medicamento tem como base os conceitos de qualidade, eficácia e segurança, enquanto as decisões sobre preço, sistemas de reembolso e incorporação em nível nacional são principalmente fundamentadas na avaliação de custo-efetividade. Os principais conceitos para o desenvolvimento de normas e políticas para o bom funcionamento do mercado farmacêutico são a avaliação do valor terapêutico adicionado, o acesso ao tratamento e a recompensa aos detentores de licenças de medicamentos que representam avanço terapêutico (JONSSON, 2011).

Uma avaliação apropriada do valor terapêutico adicionado é importante para aumentar a eficiência do mercado farmacêutico, pois direciona os esforços para a aquisição e uso dos medicamentos mais efetivos e seguros. Quando um novo medicamento não for mais efetivo do que os já disponíveis, seu detentor não será recompensado na definição do preço de venda e o produto não será incorporado ao sistema de saúde. Alegações sobre um novo mecanismo de ação, ou sobre vantagens demonstradas em ensaios clínicos limitados ou para desfechos secundários, podem ser colocados de lado se não resultarem em real melhora em termos de efetividade (JONSSON, 2011) e/ou de segurança na prática clínica, ou seja, em avanço terapêutico.

A disseminação de avaliações do valor terapêutico adicionado de um medicamento, na ocasião de seu primeiro registro pelo órgão sanitário competente, é também importante para orientar escolhas de prescritores e pacientes, em contraposição às propagandas. Porém, deve-se ter em mente que a real efetividade de um novo medicamento pode não se tornar evidente até que o mesmo esteja há algum tempo em uso na prática clínica. Por isso, talvez não seja coincidência o fato de as avaliações de novos medicamentos realizadas na ocasião da licença relatarem, sistematicamente, um baixo valor terapêutico adicionado (KESSELHEIM et al., 2013).

Ensaio clínicos de fase III fornecem evidência mais apropriada e realista sobre eficácia clínica e valor terapêutico adicionado, quando bem delineados e executados, avaliam desfechos clinicamente relevantes, tais como mortalidade e qualidade de vida, por intenção de tratar (ITT), e comparam o novo medicamento à farmacoterapia efetiva de referência, quando existente, ao invés de placebo. Tais estudos são exigidos pelas agências de ATS, para

elaboração de suas avaliações, o que não necessariamente é feito pelas agências reguladoras (JONSSON, 2011).

As avaliações de valor terapêutico adicionado geralmente concordam que um avanço terapêutico é raro, a despeito do aumento dos custos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D), declarados pelas companhias farmacêuticas, e de suas elevadas receitas (KESSELHEIM et al., 2013). As companhias farmacêuticas alegam que o custo para o desenvolvimento de um novo medicamento é estimado em cerca de US\$1,3 bilhão, mas há críticos que advogam que esse custo é inferior a US\$100 milhões quando se exclui o lucro presumido e se desconta os incentivos fiscais e os gastos com propaganda (GAGNON & LEXCHIN, 2008; LIGHT & LEXCHIN, 2012).

Segundo Vitry et al. (2013), um sistema claro de classificação de valor terapêutico adicionado poderia proporcionar informação simples, transparente e útil, sobre os novos medicamentos, para o público e para os profissionais de saúde. Este deve levar em conta a gravidade da enfermidade para a qual se destina o novo medicamento, a disponibilidade de alternativas terapêuticas para seu tratamento e a magnitude do efeito que produz - benefício terapêutico (MOTOLA et al., 2006; ÁLVAREZ, 2009). A conveniência, que leva em conta a tolerabilidade, a comodidade da posologia e da via de administração, ao usuário, também é aspecto relevante para a determinação do valor terapêutico adicionado de um novo medicamento.

Geralmente, os algoritmos empregados para definir o valor terapêutico adicionado de novos medicamentos levam em conta o nível de evidência dos dados provenientes de ensaios clínicos. Uma característica comum entre eles é o fato de não se restringirem a avaliar se o fármaco em questão é mais eficaz que o placebo ou se apresenta melhora marginal, com mera significância estatística ($p < 0,05$), para desfechos clínicos pouco relevantes. Para que um medicamento novo seja considerado um avanço terapêutico, sua superioridade deve ser demonstrada por meio de estudos metodologicamente robustos que usem comparadores ativos e/ou desfechos clinicamente relevantes (NACI & IOANNIDIS, 2015; KESSELHEIM et al., 2013).

2.6 AVALIAÇÕES DO VALOR TERAPÊUTICO ADICIONADO DE NOVOS MEDICAMENTOS, POR ÓRGÃOS OFICIAIS

As agências reguladoras de diversos países têm introduzido critérios para a avaliação do valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos submetidos ao registro. Nesse caso, a avaliação é empregada como requisito para se estabelecer o nível de prioridade no processo de registro e para definir preços de entrada no mercado mais condizentes com os benefícios proporcionados por esses produtos.

A fim de ilustrar os critérios de avaliação do valor terapêutico adicionado de novos medicamentos, adotados por órgãos oficiais de diferentes países, são a seguir descritas as experiências do Brasil, Estados Unidos da América, Canadá, Alemanha e Espanha.

2.6.1 Brasil

No Brasil, para pleitear o registro ou licença de comercialização de um novo medicamento, o interessado deve submeter à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) um dossiê com informações detalhadas sobre o mesmo, o qual é analisado sob distintos aspectos: i) *análise farmacotécnica* - inclui a verificação de todas as etapas da fabricação do medicamento, desde a aquisição dos materiais, produção, controle de qualidade, estocagem, expedição de produtos terminados e os controles relacionados; ii) *análises da eficácia e da segurança* - feitas com base nos estudos pré-clínicos (*in vitro* ou em animais) e clínicos (fases I, II, III, e, eventualmente, IV) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão interministerial responsável pela definição de preços dos medicamentos novos no Brasil, estabeleceu critérios para a definição de preços dos medicamentos novos, por meio da Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004. Segundo esta norma, durante o processo de registro, os medicamentos novos devem ser classificados em uma de seis categorias, divididas em dois grupos (BRASIL, 2004; BRASIL, 2013):

- a) novas moléculas: Categorias I e II;
- b) novas apresentações: Categorias III, IV, V e VI.

Um medicamento novo é considerado inovador (Categoria I) quando contém molécula objeto de patente no país e oferece ganho comprovado ao tratamento em relação aos

medicamentos já utilizados para a mesma indicação terapêutica, considerando-se pelo menos um dos seguintes requisitos (BRASIL, 2004; BRASIL, 2013):

- a) maior eficácia em relação aos medicamentos existentes para a mesma indicação terapêutica;
- b) mesma eficácia, com diminuição significativa dos efeitos adversos; ou
- c) mesma eficácia, com redução significativa do custo global de tratamento.

Um medicamento novo é considerado não-inovador (Categoria II), quando não se enquadra na definição da Categoria I.

As novas apresentações são classificadas como:

- a) categoria III: nova apresentação de medicamento já comercializado pela própria empresa, em uma mesma forma farmacêutica;
- b) categoria IV: nova apresentação de medicamento que se enquadrar em uma das situações:
 - medicamento que seja novo na lista dos comercializados pela empresa, exceto se estiver enquadrado como Categoria V;
 - medicamento já comercializado pela empresa, em nova forma farmacêutica.
- c) categoria V: medicamento que se enquadrar em uma das seguintes situações:
 - nova forma farmacêutica no país;
 - nova associação de princípios ativos já existentes no país.
- d) categoria VI: medicamento classificado como genérico.

Dessa forma, a definição de preços tem como base a análise comparativa de eficácia terapêutica, segurança e custo-benefício, entre o medicamento novo e os medicamentos já existentes no mercado para a mesma indicação, considerando a melhor evidência científica disponível no momento da análise (BRASIL, 2004; BRASIL, 2013).

No que se refere à incorporação de novos medicamentos ao sistema público de saúde do Brasil, em 2011, foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) (BRASIL, 2011a). Esta Comissão, assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), assessora o MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração dos PCDTs e na atualização da Renam. A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por duas instâncias, o Plenário e a Secretaria-Executiva (BRASIL, 2011b). O Plenário é responsável pela emissão das recomendações, as quais são submetidas à consulta pública, cujas contribuições e sugestões são organizadas e geram um

relatório final, que é encaminhado para o secretário da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), para a tomada de decisão. A Secretaria-Executiva, exercida pelo DGITS, gerencia e coordena as atividades da Conitec, e emite relatórios técnicos sobre as tecnologias avaliadas, levando em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2016).

A Conitec dispõe de 180 dias, prorrogáveis por 90 dias, para a tomada de decisão e inclui a análise com base em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, exatidão, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes. Além desses aspectos, é exigido o registro prévio na Anvisa para que um produto seja avaliado para a incorporação no SUS (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2016).

2.6.2 Estados Unidos da América

Nos EUA, em 1992, a *Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu metas específicas para melhorar o tempo demandado no processo de registro de um medicamento novo. Para isso, foi criado um sistema de prazos de revisão com duas categorias - Revisão Padrão (*Standard Review*) e Revisão Prioritária (*Priority Review*) (U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013).

A Revisão Padrão se aplica a toda petição de registro de medicamento novo não prioritário, ou seja, daquele com propriedades terapêuticas provavelmente similares em relação a outro já comercializado (U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013).

A Revisão Prioritária é aplicada ao medicamento sobre o qual uma análise preliminar indicou potencial para produzir significativa melhora, quanto à segurança ou efetividade do tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma condição clínica grave, comparado às alternativas já disponíveis; ou seja, um medicamento que parece representar um avanço sobre as terapias disponíveis. Nesse caso, uma significativa melhora pode ser compreendida como: (1) evidência de aumento da efetividade do tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma condição grave; (2) eliminação ou significativa redução de um efeito adverso que impõe limites ao tratamento; (3) demonstração de aumento na adesão do paciente com potencial benefício sobre desfechos graves; ou (4) evidência de segurança e efetividade para uma

subpopulação antes não contemplada (U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013).

Nas revisões do tipo prioritária, o prazo para a decisão da FDA é estabelecido em seis meses, a partir do protocolo de entrada. Para as revisões do tipo padrão, este prazo é de 10 meses (U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013).

Mecanismos como esses foram propostos como exceções para beneficiar pacientes com doenças graves ou letais que não dispunham de tratamento, mas sua efetividade é questionada (CARPENTER, 2014; KESSELHEIM et al., 2015). Segundo resultados de um estudo de coorte (KESSELHEIM et al., 2015), o crescente número de programas de aceleração para os processos de desenvolvimento e registro não se traduziu em aumento no número de novas classes de medicamentos IT nos EUA. Os pesquisadores observaram que a maioria dos medicamentos novos aprovados pela FDA, no período de 1987 a 2014, foi enquadrada em programas especiais, mas não representou avanço terapêutico.

2.6.3 Canadá

No Canadá, para que seja autorizada a comercialização de um novo medicamento, a *Health Canada* exige que a companhia farmacêutica interessada submeta informações sobre estudos pré-clínicos e clínicos relativos à segurança, eficácia e qualidade do produto, bem como o alegado valor terapêutico adicionado, condições para uso e efeitos adversos; esse processo é chamado de *New Drug Submission*. Por sua vez, esta agência tem até dez meses para analisar o pedido e decidir por sua aprovação ou não; a aprovação se confirma pela publicação do *Notice of Compliance* (LEXCHIN, 2015).

Em um esforço para garantir que terapias promissoras para doenças graves cheguem oportunamente à população canadense, a *Health Canada* desenvolveu dois mecanismos especiais para o processo de registro de novos medicamentos. O primeiro deles é a revisão prioritária, com critérios similares aos adotados pela FDA e com prazo para decisão da agência também reduzido de dez para seis meses. O segundo é o *Notice of Compliance with conditions*, para medicamentos novos cujas evidências de efetividade e segurança, obtidas em estudos fase III, tenham como base desfechos substitutos, ou que tais evidências sejam provenientes de estudos fase II; nesses casos, a autorização é concedida de forma condicional, ou seja, o fabricante deve se comprometer a apresentar os resultados de novos estudos de

eficácia e/ou segurança do medicamento em prazo pré-determinado pela agência, para obtenção da licença definitiva (LEXCHIN, 2015a).

Contrariando as alegações de benefícios aos pacientes, supostamente proporcionados pelo mecanismo de aceleração do processo de registro no Canadá, os novos medicamentos aprovados com dados limitados de segurança e eficácia têm maior probabilidade de receber advertência grave sobre segurança quando comparados com os medicamentos aprovados pelo processo padrão. Isso pode ser explicado pelo menor tempo em análise e pela disponibilidade de menos dados sobre segurança quando são analisados (LEXCHIN, 2015b).

Ainda no Canadá, o *Patented Medicine Prices Review Board* (PMPRB) definiu os fatores que devem ser considerados nas recomendações sobre o valor terapêutico adicionado de um medicamento. Esses fatores são classificados como:

- a) primários: aumento da eficácia e redução da incidência ou da gravidade de efeitos adversos importantes;
- b) secundários: via de administração, conveniência do paciente, melhora da adesão que resulte em aumento da eficácia terapêutica, conveniência do cuidador, tempo necessário para alcançar o efeito terapêutico ótimo, duração usual do curso de tratamento, índice de sucesso terapêutico, proporção da população afetada que é efetivamente beneficiada, potencial para evitar incapacitação e economia de recursos.

Os fatores primários recebem o maior peso na avaliação e os secundários representam melhora adicional. O mecanismo de ação, o fato de ser uma nova entidade química ou de apresentar diferente perfil farmacocinético, não são considerados na recomendação sobre o valor terapêutico adicionado de medicamentos novos, a menos que estes tenham impacto positivo sobre os fatores primários.

As definições adotadas, pelo PMPRB, para designar o valor terapêutico adicionado de um novo medicamento são (PATENTED MEDICINE PRICES REVIEW BOARD, 2015):

- a) importante descoberta (*breakthrough*): é o primeiro medicamento comercializado no Canadá para tratar de forma efetiva uma doença ou condição clínica particular;
- b) melhora substancial (*substantial improvement*): o medicamento oferece melhora substancial em efeitos terapêuticos, comparativamente a outros medicamentos comercializados no Canadá;
- c) melhora moderada (*moderate improvement*): o medicamento oferece moderada melhora em efeitos terapêuticos, comparativamente a outros medicamentos comercializados no Canadá;

- d) melhora ligeira ou inexistente (*slight or no improvement*): o medicamento oferece ligeira ou nenhuma melhora em efeitos terapêuticos, comparativamente a outros medicamentos comercializados no Canadá.

2.6.4 Alemanha

O *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), instituto científico independente, financiado pelas contribuições dos membros dos fundos de seguro de saúde estatutário alemão, foi estabelecido durante a reforma sanitária alemã, em 2004. Na forma de relatórios técnico-científicos, o órgão apresenta conclusões sobre os benefícios relevantes, os irrelevantes, e os possíveis danos de um diagnóstico ou tratamento. O IQWiG também aponta lacunas no conhecimento para orientar pesquisa científica (INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN, 2016).

O IQWiG produz relatórios sobre medicamentos, dispositivos médicos, técnicas cirúrgicas, testes de diagnóstico e de triagem, além de diretrizes de tratamento para médicos. Para o Instituto, um medicamento pode ser considerado de elevado valor terapêutico adicionado quando produz aumento da sobrevida, redução de sintomas ou complicações, ou melhora da qualidade de vida dos pacientes, e não quando produz apenas uma mera alteração em um determinado teste laboratorial de questionável relevância clínica (INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN, 2016).

2.6.5 Espanha

O CmENM, da Espanha, é integrado pelos *Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos* (CENM) de Andaluzia, País Basco, Catalunha (*Instituto Catalán de la Salud*), Aragão e Navarra (COMITÉ MIXTO DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS, 2011).

O *Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos* (CmENM) tem como missão avaliar o valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos frente às alternativas disponíveis, de acordo com a evidência científica disponível, e publicar recomendações específicas para sua utilização, dirigida aos profissionais das respectivas áreas de influência de cada CENM (COMITÉ MIXTO DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS, 2011).

O CmENM tem como objeto de avaliação todos os novos medicamentos aprovados pelo MS da Espanha, a partir de janeiro de 2004, prioritariamente, aqueles financiados pelo Sistema Nacional de Saúde. Também estão incluídos no âmbito de atuação do CmENM algumas novas indicações de fármacos já comercializados, as novas formas farmacêuticas e as novas associações de fármacos previamente disponíveis, assim como aqueles medicamentos para doenças que requerem diagnóstico hospitalar, mas que sua utilização ocorra na atenção primária. São excluídos do âmbito de atuação do CmENM os medicamentos genéricos e os medicamentos de uso hospitalar (COMITÉ MIXTO DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS, 2011).

Os parâmetros do CmENM para a avaliação de um novo medicamento são eficácia, segurança e custo, os quais são considerados na aplicação de um algoritmo que permite atribuir a classificação do novo medicamento quanto ao seu valor terapêutico adicionado, conforme segue (CENTRO ANDALUZ DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS, 2014; COMITÉ MIXTO DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS, 2011):

- a) *importante melhora terapêutica*: o novo medicamento representa uma clara vantagem em termos de eficácia e/ou segurança frente às alternativas terapêuticas disponíveis para a mesma indicação ou condição clínica;
- b) *modesta melhora terapêutica*: o novo medicamento apresenta vantagem quanto à eficácia e/ou comodidade posológica e/ou custo de tratamento;
- c) *utilidade em situações específicas*: o novo medicamento pode ser útil para um determinado grupo de pacientes;
- d) *não representa um avanço terapêutico*: o novo medicamento não apresenta vantagem frente a outros medicamentos já disponíveis na indicação para a qual foi autorizada sua comercialização;
- e) *Não avaliável - informação insuficiente*: a literatura disponível sobre o novo medicamento é insuficiente, inconclusiva, ou não há ensaio clínico qualificado, *versus* comparadores adequados, que permita avaliar sua contribuição à terapêutica.

Os CENMs publicam tais avaliações com o objetivo principal de informar os profissionais do Sistema Público de Saúde de suas respectivas regiões sobre os novos medicamentos, em momento próximo ou coincidente com a ação promocional do fabricante, para fomentar o uso adequado dos mesmos e apoiar a capacidade de decisão dos profissionais (COMITÉ MIXTO DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS, 2011).

2.7 AVALIAÇÕES DE NOVOS MEDICAMENTOS POR ORGANIZAÇÕES INDEPENDENTES

Organizações independentes e grupos de pesquisa têm proposto métodos e critérios para a avaliação do valor terapêutico dos novos medicamentos (CAPRINO & RUSSO, 2006; MOTOLA et al., 2006; PÜNTMANN et al., 2010; KESSELHEIM et al., 2013). De modo geral, essas propostas buscam transparência, imparcialidade e reprodutibilidade em suas avaliações, e têm em comum a fundamentação nas evidências científicas contemporâneas mais robustas, embora possam diferir quanto a algumas peculiaridades metodológicas.

Esta discussão não é recente, Laporte e colaboradores (1983) propuseram uma classificação qualitativa dos medicamentos segundo seu valor terapêutico potencial, a seguir apresentada:

- a) valor "elevado": medicamentos cuja eficácia não foi demonstrada em ensaios clínicos controlados, mas cujo uso está justificado em indicações definidas em razão de possuírem efeitos imediatos e óbvios (exemplos: insulina para a cetoacidose diabética, vitamina B12 para anemia perniciosa ou penicilina em determinadas infecções) assim como produtos cuja eficácia foi demonstrada em ensaios clínicos controlados;
- b) valor "relativo": medicamentos que são irracionais do ponto de vista farmacológico e terapêutico porque contêm, além de um princípio ativo de valor potencial elevado, um ou mais componentes com eficácia terapêutica duvidosa (vitaminas, coenzimas, etc.) cuja adição à formulação não se sustenta em ensaios clínicos;
- c) valor "duvidoso/nulo": medicamentos cuja eficácia não foi demonstrada de maneira convincente em ensaios clínicos controlados, para os quais também não foram descritos efeitos adversos graves ou frequentes;
- d) Valor "inaceitável": medicamentos que, em razão de sua composição, apresentam uma relação benefício/dano claramente desfavorável em todas as circunstâncias.

Os mesmos autores, em estudo realizado na Espanha, no qual estes critérios foram aplicados, revelou que somente 54% de todos os medicamentos consumidos em 1980 tinham um potencial terapêutico aceitável; 22% não tinham utilidade definida e pouco mais que 20% foram considerados inaceitáveis (LAPORTE et al., 1983).

A *International Society of Drug Bulletins* (ISDB), por exemplo, reúne diversos boletins independentes sobre medicamentos que publicam informações sem vínculos com interesses de mercado, com o intuito de promover o uso mais efetivo e seguro dos tratamentos

farmacológicos. Entre esses boletins, estão a Revista Prescrire (*La revue Prescrire*), da França, e os boletins integrados ao CmENM, da Espanha, entre outros (INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS, 2016).

A *Association Mieux Prescrire* (AMP), organização sem fins lucrativos registrada sob uma lei francesa de 1901, gerencia todos os programas e publicações da Revista Prescrire. A AMP é estruturada para que seja livre de qualquer influência de companhias farmacêuticas ou organizações de saúde. A Prescrire é totalmente financiada por seus assinantes e não aceita propaganda ou qualquer financiamento externo (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015).

A aplicação do conceito de valor terapêutico adicionado pode ser útil como suporte ao desenvolvimento de ações de promoção do acesso e do uso racional de medicamentos, motivo pelo qual será empregado na realização deste estudo.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os medicamentos novos, registrados no Brasil em um período de 10 anos, quanto ao valor terapêutico adicionado.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Classificar os medicamentos novos, registrados no Brasil no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, quanto ao valor terapêutico adicionado;
- b) Verificar a concordância entre dois métodos de avaliação do valor terapêutico adicionado de medicamentos novos;
- c) Descrever o perfil dos fabricantes de medicamentos novos quanto à oferta de medicamentos considerados como inovação terapêutica no Brasil;
- d) Verificar quais medicamentos novos, registrados pela Anvisa no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, foram incorporados pelo Ministério da Saúde;
- e) Verificar se os medicamentos novos, registrados pela Anvisa no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2015, atendem às necessidades de saúde do país.

4 MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo exploratório, quantitativo descritivo e analítico, sobre os novos medicamentos registrados no Brasil, utilizando-se técnicas de levantamento e análise de dados e documentos.

4.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

No Brasil, qualquer pedido para registro de novo medicamento ou alteração de um registro já disponível, requer que o interessado preencha formulários próprios, conforme instruções normativas da Anvisa. Cada operação solicitada, ou assunto, relativa a um medicamento (ex: registro de medicamento novo, registro de medicamento genérico, alteração da formulação, etc.) recebe um código numérico específico que a identifica.

Inicialmente, foram identificados os novos medicamentos licenciados no Brasil, no período de 01 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2015, cujas petições de registro junto à Anvisa se deram sob os códigos de assunto 175, 1458, 10464 ou 1528. Embora também sejam medicamentos biológicos, as vacinas foram excluídas deste estudo por não estarem sujeitas a patente de molécula e, por isso, serem compulsoriamente classificadas pela CMED, quanto ao valor terapêutico adicionado, como categoria II (não-inovadoras) (BRASIL, 2013).

Para cada medicamento identificado, foram colhidos os seguintes dados/informações: nome e país de origem do fabricante, composição, classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC), data do primeiro registro no Brasil, primeira indicação terapêutica aprovada, classificação do valor terapêutico adicionado (CMED e revista Prescrire), e presença em listas de financiamento público (incluindo as datas de inclusão e/ou exclusão das mesmas), Rename e de protocolos do MS. As fontes para busca e coleta dos referidos dados são listadas a seguir:

- a) Banco de dados de medicamentos registrados na Anvisa, acessível em: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-e-hemoderivados>;
- b) Base de dados sobre legislação sanitária e registros I-Helps, da Optionline, acessível mediante assinatura em: <http://www.optionline.com>;

- c) Lista de medicamentos de referência registrados na Anvisa, acessível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/medicamentos-de-referencia/lista>;
- d) Lista de preços de medicamentos, da CMED, acessível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>;
- e) Centro Colaborador da OMS que elabora a classificação ATC (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*), acessível em: <http://www.whocc.no/>;
- f) Bulário eletrônico da Anvisa, acessível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp;
- g) Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias. Efeitos da Resolução CMED nº 02/04 no processo de análise de preços de novos medicamentos. Brasília: Anvisa; 2013, acessível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>
- h) Revista *Prescrire International*, acessível mediante assinatura em: <http://english.prescrire.org/en/>;
- i) Rename, protocolos e listas de financiamento (medicamentos pactuados) do MS, acessíveis em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/daf>;
- j) Conitec/MS, acessível em: <http://conitec.gov.br/>;
- k) Sítios na internet das companhias farmacêuticas que tenham recebido aprovação a pedido de registro de medicamento novo no período em estudo;
- l) Interfarma, acessível em: <http://www.interfarma.org.br/>.

4.3 PROCEDIMENTOS DE ANÁLISE DE DADOS

O *software* Epi InfoTM versão 7.1.4.0 foi empregado para a elaboração do banco de dados e para a análise estatística. Este *software*, produzido pelo órgão público estadunidense *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), está em domínio público, com acesso livre aos usuários em: <http://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>.

Os dados foram analisadas por meio de estatística descritiva, e as variáveis foram expressas sob as formas de números absolutos e proporções.

4.3.1 Classificação do valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos

Os novos medicamentos foram classificados, quanto ao valor terapêutico adicionado em relação às alternativas já disponíveis para a mesma indicação terapêutica, em "inovação terapêutica (IT)" ou "não inovação terapêutica (NIT)". Para isso, foram empregadas as avaliações disponíveis da CMED (BRASIL, 2013) e da revista *Prescrire*, aplicando-se a estas os critérios propostos por Lexchin (LEXCHIN, 2015).

4.3.1.1 *Classificação do valor terapêutico adicionado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos*

Até a conclusão desta pesquisa, estavam disponíveis para consulta apenas as avaliações da CMED relativas aos medicamentos novos registrados pela Anvisa no período de 01/01/2006 a 31/12/2011, motivo pelo qual o uso deste critério de avaliação não foi possível para os medicamentos registrados no período de 01/01/2012 a 31/12/2015 (BRASIL, 2013).

4.3.1.2 *Classificação do valor terapêutico adicionado pela revista Prescrire, adaptada por Lexchin (Prescrire-Lexchin)*

A AMP é uma organização francesa, sem fins lucrativos e independente de interesses de companhias farmacêuticas ou de organizações públicas de saúde. As revistas *Prescrire* e *Prescrire International*, publicações coordenadas pela AMP, são totalmente financiadas por seus assinantes e não aceitam propaganda ou qualquer financiamento externo (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015).

Há mais de 30 anos, a revista *Prescrire* avalia os novos medicamentos ou novas indicações terapêuticas aprovados na França, segundo critérios de eficácia, segurança e conveniência, e os classifica nas seguintes categorias quanto ao valor terapêutico adicionado (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2015):

- a) **bravo**: representa um grande avanço terapêutico para uma condição que ainda não dispunha de tratamento;
- b) **um avanço real**: o medicamento apresenta uma importante inovação terapêutica, mas com certas limitações;
- c) **oferece alguma vantagem**: o medicamento apresenta algum valor, mas não muda fundamentalmente a prática terapêutica corrente;

- d) possivelmente útil: o medicamento tem mínimo valor adicional e não deveria alterar hábitos de prescrição, exceto em raras circunstâncias;
- e) nada de novo: o medicamento pode ser uma nova substância, mas é supérfluo porque não acrescenta qualquer benefício às possibilidades clínicas oferecidas por outros já disponíveis. Na maioria dos casos, trata-se de um produto *me-too*¹;
- f) inaceitável: produto sem benefício evidente, mas com potenciais ou reais desvantagens em termos de segurança;
- g) julgamento reservado: os editores adiam sua classificação até que um melhor nível de provas e uma avaliação mais minuciosa do fármaco estejam disponíveis.

Lexchin (2015) propôs uma classificação na qual considerou "inovadores" os novos medicamentos classificados pela revista *Prescrire* nas três primeiras categorias quanto ao valor terapêutico adicionado ("bravo", "um avanço real" e "oferece alguma vantagem") e considera "não inovadores" aqueles classificados nas demais categorias ("possivelmente útil", "nada de novo" e "inaceitável"), exceto "julgamento reservado". Neste estudo, foi adotado o termo "critérios *Prescrire*-Lexchin" para se referir à classificação de valor terapêutico adicionado proposta por Lexchin a partir das avaliações da revista *Prescrire*.

Vale salientar que estes critérios de avaliação do valor terapêutico adicionado não levam em consideração, ao menos de forma explícita, o estado patentário do medicamento analisado.

4.3.1.3 Concordância entre as avaliações de valor terapêutico adicionado

Foi calculado o Índice *kappa* (LANDIS & KOCH, 1977) para se verificar o nível de concordância entre as duas avaliações de valor terapêutico adicionado aplicadas aos novos medicamentos neste estudo.

O Índice *kappa* fornece mais informação do que a simples porcentagem de concordância entre dois ou mais observadores de um mesmo objeto em análise. Seus valores podem variar de 0 a 1; "0" representa nenhuma concordância além do acaso e "1" representa perfeita concordância. O desvio padrão de *kappa* permite estimar sua significância estatística

¹ um fármaco "*me-too*" (eu também), por vezes chamado uma extensão de linha, é derivado de um fármaco existente, já comercializado e, frequentemente, amplamente utilizado, com ligeira modificação em sua estrutura química (*Prescrire International*. Corporate influence over clinical research: considering the alternatives. **Prescrire International**. v. 21, n. 129, p. 191-4, 2012. [cited 2016 July 07]. Available from: <http://english.prescrire.org/en/Summary.aspx>).

e também seu intervalo de confiança 95%. Segue abaixo, no Quadro 2, um guia para interpretação dos valores de *kappa* (LANDIS & KOCH, 1977).

Quadro 2 - Medidas de concordância para dados categóricos (índice kappa)

<i>kappa</i> estatístico	Força da concordância
<0,00	ruim
0,00 - 0,20	fraca
0,21 - 0,40	boa
0,41 - 0,60	moderada
0,61 - 0,80	forte
0,81 - 1,00	quase perfeita

Fonte: Landis & Koch, 1977.

Embora estas categorias sejam claramente arbitrárias, elas são úteis como referencial para a definição da concordância entre duas ou mais avaliações do mesmo objeto por diferentes observadores (LANDIS & KOCH, 1977).

4.3.2 Características dos detentores dos registros de medicamentos novos no Brasil

Foram analisadas as características dos detentores dos registros de medicamentos novos no Brasil, com auxílio de estatística quantitativa descritiva, a partir das informações consolidadas no banco de dados elaborado pelo pesquisador. As informações consideradas para este fim foram: nome e país de origem da companhia farmacêutica, quantidade de medicamentos registrados no período e quantidade de medicamentos classificados como IT.

4.3.3 Sistema de Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

No sistema de classificação ATC, as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual elas agem, e com suas propriedades terapêutica, farmacológica e química. Os medicamentos são classificados em grupos de cinco diferentes níveis. Os medicamentos são divididos em quatorze principais grupos (1º nível), com subgrupos farmacológico/terapêuticos (2º nível). O 3º e o 4º níveis são subgrupos químico/farmacológico/terapêutico, e o 5º nível é a substância química. O 2º, 3º e 4º níveis

são frequentemente usados para identificar subgrupos farmacológicos quando estes forem considerados mais apropriados que os subgrupos terapêutico ou químico. (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2012).

Os produtos farmacêuticos são classificados de acordo com o principal uso terapêutico da substância ativa mais importante da formulação, seguindo-se o princípio básico de haver apenas um código ATC para cada via de administração; ou seja, formas farmacêuticas com composições e concentrações similares recebem o mesmo código ATC. Os comprimidos de liberação imediata e os de liberação prolongada, normalmente, terão o mesmo código ATC. Um medicamento pode receber mais de um código ATC se estiver disponível em duas ou mais concentrações ou vias de administração, com usos terapêuticos claramente diferentes (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2012).

O sistema de classificação ATC é recomendado pela OMS para a realização de estudos de utilização de medicamentos (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2012).

4.3.4 Incorporação na lista de medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde do Brasil

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec/MS), criada em 2011 (BRASIL, 2011), tem como objetivo assessorar o MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de PCDTs (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2015).

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a Conitec tem o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão. Isto inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, exatidão, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes. Para que um medicamento seja avaliado para a incorporação no SUS, deve ter sido previamente registrado na Anvisa (COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2015).

4.3.5 Carga de doença no Brasil

A carga global de doença utiliza o indicador anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*disability adjusted life of years* - DALY). O DALY é a soma dos anos de vida perdidos em razão de morte prematura (*years of life lost* - YLL) e dos anos vividos com incapacidade (*years lived with disability* – YLD). Logo, acrescenta aos indicadores clássicos de mortalidade e morbidade o peso relativo de uma determinada doença em termos de anos de vida perdidos (em relação à esperança de vida na referida população), ajustados por incapacidades (SCHRAMM et al., 2004). A OMS adotou o DALY como um dos indicadores mais importantes no processo de avaliação do estado de saúde das populações (STEIN et al., 2007).

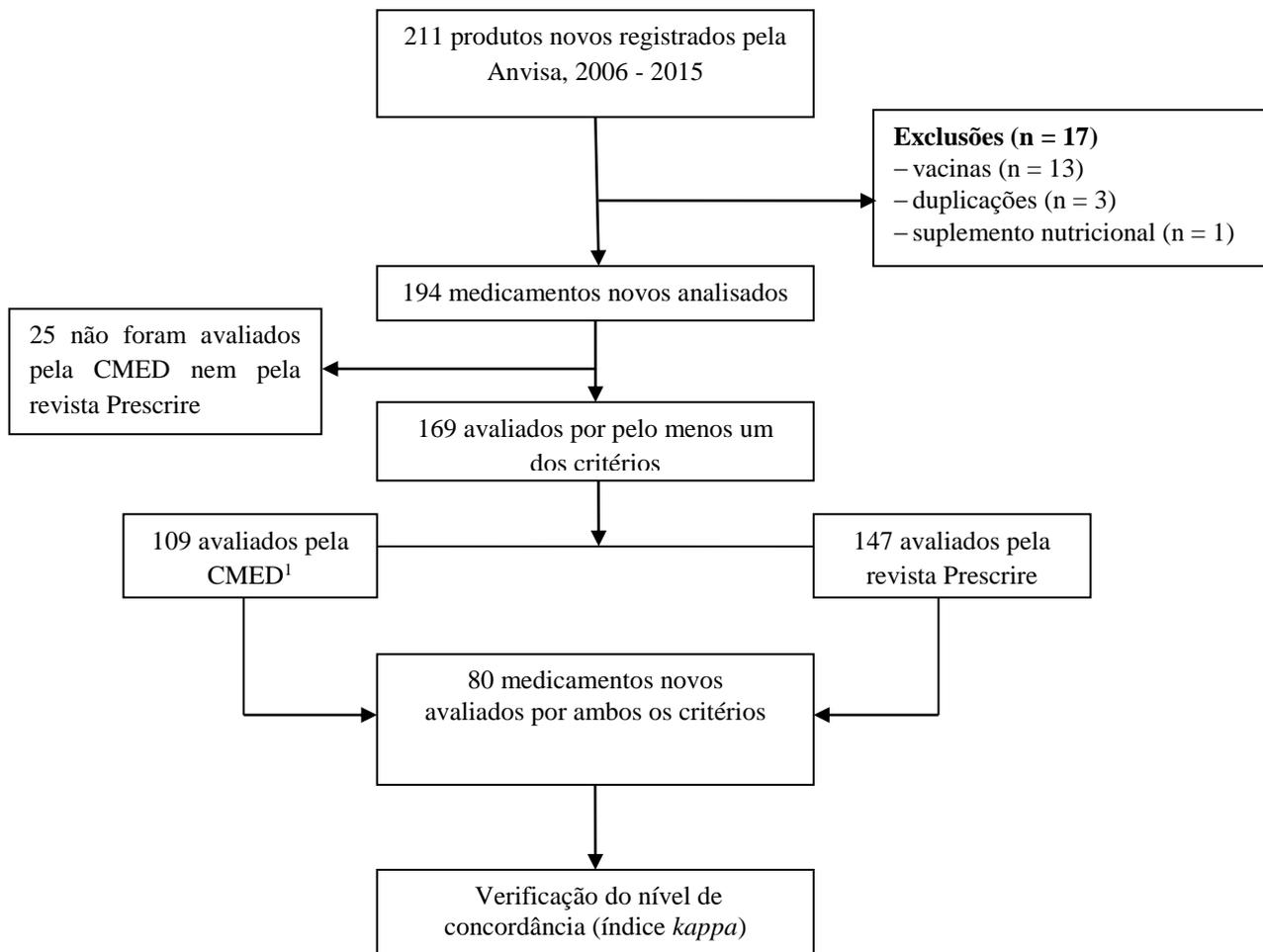
Os medicamentos novos analisados neste estudo foram cotejados com o estudo da Carga Global de Doença de 2008 no Brasil (LEITE et al., 2015).

Dessa forma, verificou-se a correspondência dos novos medicamentos licenciados durante o período em estudo às 15 doenças (ou grupos de doenças) que mais contribuíram para o DALY no Brasil, as quais foram responsáveis por mais de 50% da carga de doença total (LEITE et al., 2015). Essas doenças (ou grupos de doenças) são: diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, osteoartrite, doença cardíaca isquêmica, doenças cardíacas hipertensivas, acidente vascular cerebral, vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV/Aids), depressão, epilepsia, infecções de vias aéreas inferiores, câncer de mama (mulher), asma, transtorno afetivo bipolar, abuso e dependência de álcool, Alzheimer e outras demências (LEITE et al., 2015).

5 RESULTADOS

No período de 01 de janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2015 foram identificados 211 produtos novos registrados pela Anvisa, dos quais 194 foram considerados para análise; 169 destes foram avaliados quanto ao valor terapêutico adicionado por pelo menos um dos critérios; 25 foram considerados para as demais análises (Figura 1).

Figura 1 - Medicamentos novos registrados no Brasil de janeiro de 2006 a dezembro de 2015.

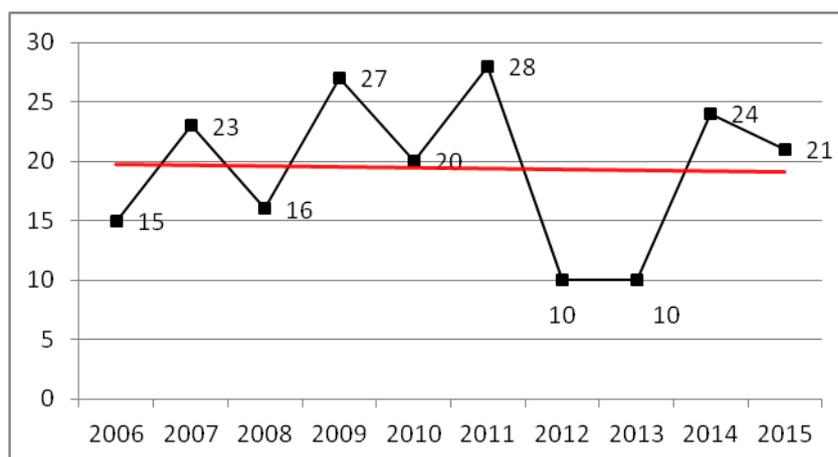


Fonte: produção do próprio autor.

¹ Estavam disponíveis as avaliações da CMED para 109 dos medicamentos novos, registrados no período de 01/01/2006 a 31/12/2011.

No período em análise, o número de medicamentos novos registrados por ano variou de 10 a 28 (Figura 2). Em média, foram registrados 19,4 medicamentos novos (novas moléculas) por ano (mediana: 18; DP: +/- 4,2).

Figura 2 - Número de medicamentos novos registrados no Brasil, por ano, no período de 01/01/2006 a 31/12/2015 (N = 194).



Fonte: produção do próprio autor

Dos 194 medicamentos novos analisados neste estudo, 25 (12,9%) não foram avaliados pela CMED nem pela revista Prescrire. Cento e nove (56,2%) destes foram avaliados pela CMED. Somente as avaliações da CMED referentes ao período de 01/01/2006 a 31/12/2011 estavam disponíveis, por isso, não foi possível classificar 85 (43,8%) dos medicamentos novos, registrados a partir de 2012, pelos critérios desse órgão. Entre os medicamentos avaliados, 9 (8,3%) foram considerados IT, segundo os critérios adotados pela CMED (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação do valor terapêutico adicionado dos medicamentos novos registrados, segundo critérios da CMED. Brasil, 01/01/2006 a 31/12/2011 (n = 109)¹

Classificações CMED ¹	n	%
Inovação terapêutica (IT)	9	8,3
Não inovação terapêutica (NIT)	100	91,7
Total	109	100,0

Fonte: produção do próprio autor, a partir de dados da CMED.

¹ Dados das análises do CMED referem-se ao período de 01/01/2006 a 31/12/2011.

A revista Prescrire avaliou 147 (75,8%) dos medicamentos novos analisados neste estudo. Nove destes não foram classificados quanto ao valor terapêutico adicionado em razão da insuficiência das evidências disponíveis. Entre os medicamentos avaliados pela Prescrire, 12/147 (8,2%) foram considerados IT segundo os critérios Prescrire-Lexchin (Tabela 2).

Tabela 2 - Classificação do valor terapêutico adicionado dos medicamentos novos registrados, segundo critérios da revista Prescrire e Prescrire-Lexchin. Brasil, 01/01/2006 a 31/12/2015 (n = 147).

Prescrire-Lexchin ¹	Classificações				
	n	%	Revista Prescrire	n	%
Inovação terapêutica (IT)	12	8,2	Bravo	0	0
			Avanço real	2	1,4
			Oferece alguma vantagem	10	6,8
Não inovação terapêutica (NIT)	126	85,7	Possivelmente útil	23	15,7
			Nada de novo	72	49,0
			Inaceitável	31	21,1
Não classificados	9	6,1	Julgamento reservado	9	6,1
Total	147	100,0		147	100,0

Fonte: produção do próprio autor, a partir de dados da revista Prescrire International.

¹ Lexchin, 2015a.

Oitenta e um medicamentos novos foram classificados tanto pela CMED como pelos critérios Prescrire-Lexchin, tendo sido calculado o nível de concordância (Índice *kappa*) entre eles. As classificações obtidas nas duas avaliações foram cotejadas, obtendo-se Índice *kappa* = 0,061 (IC 95%: -0,158 a 0,280; p = 0,587) para as duas categorias, inovadores e não-inovadores. Esse resultado para o Índice *kappa* representa fraca concordância entre as avaliações.

Entre os medicamentos não classificados pela revista Prescrire por falta de evidências, a CMED classificou um como inovador - cabazitaxel, para câncer de próstata - e cinco como não-inovadores - abatacepte, para artrite reumatoide; alfacalsidase, para doença de Fabry; cloridrato de cinacalcete, para hiperparatireoidismo secundário; maraviroque, para infecção

pelo vírus HIV-1 CCR5-trópico; e tensirolimo, para carcinoma avançado de células renais. Três não foram avaliados pela CMED.

Quanto ao país de origem das companhias farmacêuticas, observou-se que as estadunidenses foram responsáveis pelo maior número de registros de medicamentos novos no Brasil no período, totalizando 64 (33%); 34 destes foram avaliados pela CMED, dos quais 4 (11,8%) foram classificados como IT; 49 foram avaliados pela revista Prescrire, dos quais 8 (16,3%) foram classificados como IT segundo critérios Prescrire-Lexchin (Tabela 3). Os nomes das companhias farmacêuticas, organizados por país de origem, são apresentados no Apêndice A.

Tabela 3 - Número de medicamentos novos registrados no Brasil, por país de origem das companhias farmacêuticas, e suas avaliações quanto ao valor terapêutico adicionado. Brasil, 01/01/2006 a 31/12/2015 (N = 194).

Origem (país)	n° de medicamentos registrados (%)	n° de fabricantes	AVALIAÇÕES	
			CMED ¹ IT/avaliados (%)	Prescrire-Lexchin ² IT/avaliados (%)
EUA	64 (33,0)	15	4/34 (11,8)	8/49 (16,3)
Suíça	24 (12,4)	3	1/16 (6,2)	2/22 (9,1)
Brasil	20 (10,3)	12	0/15 (0)	1/10 (10,0)
Alemanha	15 (7,6)	4	1/11 (9,1)	0/11 (0)
Inglaterra	15 (7,6)	2	0/6 (0)	0/9 (0)
Japão	13 (6,7)	4	0/4 (0)	0/11 (0)
França	8 (4,1)	3	1/5 (20,0)	0/8 (0)
Inglaterra-Suécia	6 (3,1)	1	1/3 (33,3)	0/6 (0)
Dinamarca	4 (2,1)	3	0/1 (0)	0/3 (0)
França-EUA	4 (2,1)	1	0/3 (0)	0/3 (0)
Inglaterra-EUA	4 (2,1)	1	1/4 (25,0)	0/3 (0)
Argentina	3 (1,6)	1	0/2 (0)	0/2 (0)

(continua)

Tabela 3 (conclusão)

Origem (país)	n° de medicamentos registrados (%)	n° de fabricantes	AVALIAÇÕES	
			CMED ¹ IT/avaliados (%)	Prescrire-Lexchin ² IT/avaliados (%)
Bélgica	3 (1,6)	1	0/0 (0)	0/3 (0)
Israel	3 (1,6)	1	0/1 (0)	0/1 (0)
Suíça-EUA	3 (1,6)	1	0/1 (0,0)	0/3 (0)
África do Sul	1 (0,5)	1	0/0 (0)	0/1 (0)
Austrália	1 (0,5)	1	0/0 (0)	1/1 (100,0)
Índia	1 (0,5)	1	0/1 (0)	0/0 (0)
Itália	1 (0,5)	1	0/1 (0)	0/0 (0)
Suécia	1 (0,5)	1	0/1 (0)	0/1 (0)
Total	194 (100)	58	9/109 (8,3)	12/147 (8,2)

Fonte: produção do próprio autor.

¹Dados das análises do CMED referem-se ao período de 01/01/2006 a 31/12/2011.

²Lexchin, 2015a.

Quanto à distribuição dos medicamentos novos registrados no Brasil no período estudado, conforme o nível anatômico (primeiro nível) da classificação ATC, predominaram os antineoplásicos e agentes moduladores do sistema imunológico (L), os que atuam sobre o aparelho digestivo e metabolismo (A), os anti-infectantes gerais para uso sistêmico (J), os que agem sobre o sistema nervoso central (N), e os que agem sobre o sangue e órgãos hematopoiéticos (B). Juntos, estes representaram 136 (70,1%) de todos os medicamentos novos registrados no período (Tabela 4).

Tabela 4 - Classificação ATC dos medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 01/01/2006 a 31/12/2015 (N = 194).

Classificação ATC (primeiro nível)	n	%
Antineoplásicos e agentes moduladores do sistema imunológico (L)	50	25,8
Aparelho digestivo e metabolismo (A)	28	14,4
Anti-infectantes gerais para uso sistêmico (J)	21	10,8
Sistema nervoso central (N)	20	10,3
Sangue e órgãos hematopoiéticos (B)	17	8,8
Sistema cardiovascular (C)	13	6,7
Órgãos dos sentidos (S)	10	5,2
Sistema geniturinário e hormônios sexuais (G)	11	5,7
Vários (V)	9	4,6
Sistema respiratório (R)	8	4,1
Dermatológicos (D)	3	1,6
Sistema músculo esquelético (M)	3	1,6
Hormônios de uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais (H)	1	0,5
Total	194	100,0

Fonte: produção do próprio autor.

Entre os medicamentos novos registrados no período analisado, 25 (12,9%) foram incorporados pelo MS em listas de medicamentos oferecidos pelo SUS, nos Componentes Estratégico e Especializado da Assistência Farmacêutica, e no Componente Hospitalar da Atenção de Média e Alta Complexidade; destes, sete foram considerados como IT e dezessete como NIT (Tabela 5).

Tabela 5 - Incorporação de medicamentos novos em listas de medicamentos oferecidos pelo SUS. Brasil, 01/01/2006 a 31/12/2015 (N = 194).

Classificação quanto ao valor terapêutico adicionado ²	Incorporação nas listas do SUS ¹			
	Sim		Não	
	n	%	n	%
Inovação terapêutica (n = 20; 10,3%)	7	3,6	13	6,7
Não inovação terapêutica (n = 149; 76,8%)	17	8,8	132	68
Não-avaliados (n = 25; 12,9%)	1	0,5	24	12,4
Total	25	12,9	169	87,1

Fonte: produção do próprio autor.

¹Foram consultadas as edições da RENAME, de 2006 a 2014, e os pareceres da Conitec publicados até 30 de junho de 2016, data que corresponde ao prazo de seis meses depois da última data de registro de medicamento considerada na amostra.

²Com base nos critérios de avaliação da CMED e/ou Prescrire-Lexchin.

Entre os medicamentos novos analisados, 20 foram classificados como IT, 9 segundo os critérios da CMED e 12 segundo os critérios Prescrire-Lexchin. O sunitinibe foi considerado IT por ambos os critérios. Sete deles foram incorporados às listas de medicamentos do SUS, sendo quatro para o Componente Especializado e um para o Componente Estratégico, da Assistência Farmacêutica, um se destinava ao Componente Hospitalar da Atenção de Média e Alta Complexidade. Nenhum deles se destinava ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica ou ao tratamento de doença negligenciada (Quadro 3).

Quadro 3 - Medicamentos novos registrados no Brasil, classificados como inovadores por pelo menos uma das avaliações consideradas nesta análise, com data da incorporação às listas do SUS e o componente da Assistência Farmacêutica, quando pertinentes. Brasil, 01/01/2006 a 31/12/2015 (n = 20).

Medicamento novo	ATC	Companhia	Indicação principal	Classificação ¹		Mês/ano de incorporação no SUS (componente da AF ⁴)
				CMED ²	Prescreire-Lexchin ³	
abiraterona	L02BX03	Janssen Cilag	câncer de próstata metastático	NA	IT	-
icatibanto	B06AC02	Shire	crises de angioedema hereditário	IT	NIT	-
azacitidina	L01BC07	United Medical	síndromes mielodisplásicas	NIT	IT	-
boceprevir	J05AE12	MSD ⁵	hepatite C crônica genótipo 1	NIT	IT	07/2012 (ESP)
cabazitaxel	L01CD04	Sanofi-Aventis	câncer de próstata metastático	IT	NC	-
erlotinibe	L01XE03	Roche	câncer de pulmão de não pequenas células	IT	NIT	11/2013 (HOSP) ⁶
daclatasvir	J05AX14	BMS ⁷	hepatite C crônica genótipos 1-4	NA	IT	06/2015 (ESP)
darunavir	J05AE10	Janssen Cilag	infecção pelo HIV-1	NIT	IT	03/2015 (EST)
inibidor de C1 esterase	B06AC01	CSL Behring	angioedema hereditário tipos I e II	NA	IT	-
sunitinibe	L01XE04	Pfizer	tumor estromal gastrointestinal	IT	IT	-
raltegravir potássico	J05AX08	MSD ⁵	infecção pelo HIV-1	NIT	IT	10/2014 (EST)
ranibizumabe	S01LA04	Novartis	degeneração macular neovascular	NIT	IT	-
sofosbuvir	J05AX15	Gilead Sciences	hepatite C crônica genótipos 1-3	NA	IT	06/2015 (ESP)
sugamadex sódico	V03AB35	Schering Plough	reversão do bloqueio neuromuscular	IT	NA	-

(continua)

Quadro 3 (conclusão)

Medicamento novo	ATC	Companhia	Indicação principal	Classificação ¹		Mês/ano de incorporação no SUS (componente da AF ⁴)
				CMED ²	Prescrever-Lexchin ³	
vareniclina	N07BA03	Pfizer	cessação do tabagismo	IT	NIT	-
telaprevir	J05AE11	Janssen Cilag	hepatite C crônica genótipo 1	NIT	IT	07/2012 (ESP)
ticagrelor	B01AC24	Astrazeneca	prevenção de eventos trombóticos	IT	NIT	-
sorafenibe	L01XE05	Bayer	câncer celular renal avançado	IT	NIT	-
ustequinumabe	L04AC05	Janssen Cilag	psoríase em placa, moderada a grave	IT	NIT	-
vemurafenibe	L01XE15	Roche	melanoma mutação BRAF V600E	NA	IT	-

Fonte: produção do próprio autor.

¹ Classificação quanto ao valor terapêutico adicionado: IT = inovação terapêutica; NIT = não inovação terapêutica; NA = não avaliado; NC = avaliado, porém não classificado por falta de evidência.

² Dados das análises da CMED referem-se ao período de 01/01/2006 a 31/12/2011.

³ Lexchin, 2015a.

⁴ Componentes da Assistência Farmacêutica no SUS: ESP = especializado; EST = estratégico.

⁵ MSD: Merck Sharp & Dohme.

⁶ Componente Hospitalar da Atenção de Média e Alta Complexidade: HOSP.

⁷ Bristol Myers Squibb.

Entre os medicamentos novos classificados como NIT, ou não avaliados, ou não classificados por falta de evidência, 18 foram incorporados às listas de medicamentos do SUS, sendo 11 para o Componente Especializado e cinco para o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica, e dois para o Componente Hospitalar da Atenção de Média e Alta Complexidade. Nenhum deles se destinava ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica ou ao tratamento de doença negligenciada. Oito dos medicamentos novos incorporados foram classificados como NIT por ambos os critérios de avaliação (Quadro 4).

Quadro 4 - Medicamentos novos registrados no Brasil e incorporados ao SUS, classificados como NIT, ou não avaliados ou não classificados por falta de evidências. Brasil, 01/01/2006 a 31/12/2015 (n = 18).

Medicamento novo	ATC	Companhia	Indicação	Classificação ¹		Mês/ano de incorporação no SUS (componente da AF ⁴)
				CMED ²	Prescritor-Lexchin ³	
alfatiglicerase	A16AB11	Pfizer	doença de Gaucher	NA	NA	09/2014 (ESP)
ambrisentana	C02KX02	Glaxosmithkline	hipertensão arterial pulmonar II e III	NIT	NIT	11/2013 (ESP)
bimatoprosta	S01EE03	Allergan	glaucoma de ângulo aberto	NA	NIT	(ESP)
certolizumabe pegol	L04AB05	Astrazeneca	doença de Crohn	NIT	NIT	09/2012 (ESP)
cinacalcete	H05BX01	Mantecorp	hiperparatiroidismo secundário	NIT	NC	09/2015 (ESP)
deferasirox	V03AC03	Novartis	hemossiderose transfusional	NIT	NIT	(ESP)
dolutegravir sódico	J05AX12	Glaxosmithkline	infecção pelo HIV - 1	NA	NIT	10/2015 (EST)
etravirina	J05AG04	Janssen Cilag	infecção pelo HIV-1	NIT	NIT	(EST)
ingolimode	L04AA27	Novartis	esclerose múltipla remitente recorrente	NA	NIT	07/2014 (ESP)
gefitinibe	L01XE02	Astrazeneca	CA pulmão de não pequenas células	NIT	NIT	11/2013 (HOSP) ⁵
golimumabe	L04AB06	Schering Plough	artrite reumatoide	NA	NIT	09/2012 (ESP)
maraviroque	J05AX09	Pfizer	infecção vírus HIV-1 CCR5-trópico	NIT	NC	10/2012 (EST)
miglustate	A16AX06	Actelion	doença de Gaucher do tipo 1	NIT	NIT	(ESP)
rifabutina	J04AB04	Pfizer	prevenção <i>Mycobacterium avium</i>	NA	NA	(EST)
sevelamer	V03AE02	Genzyme	hiperfosfatemia em insuficiência renal	NIT	NIT	(ESP)
simeprevir sódico	J05AE14	Janssen Cilag	hepatite C crônica	NA	NIT	06/2015 (ESP)
túpranavir	J05AE09	Boehringer Ingelheim	infecção pelo HIV-1	NIT	NIT	(EST)
tirofibana	B01AC17	Aspen Pharma	prevenção isquemia cardíaca	NA	NIT	(HOSP) ⁵

Fonte: produção do próprio autor.

¹ Classificação quanto ao valor terapêutico adicionado: NIT = não inovação terapêutica; NA = não avaliado; NC = avaliado, porém não classificado por falta de evidência.

² Dados das análises da CMED referem-se ao período de 01/01/2006 a 31/12/2011.

³ Lexchin, 2015a.

⁴ Componentes da Assistência Farmacêutica no SUS: ESP = especializado; EST = estratégico.

⁵ Componente Hospitalar da Atenção de Média e Alta Complexidade: HOSP.

Quanto à cobertura do quadro nosológico brasileiro, observou-se que 3/20 (15%) dos medicamentos novos classificados como IT e 60/149 (40,3%) dos classificados como NIT destinavam-se ao tratamento de pelo menos uma das 15 primeiras doenças causas de DALY do estudo Carga de Doença no Brasil 2008 (Leite et al., 2015) (Tabela 6). Nenhum se destinava ao tratamento específico de doença negligenciada.

Tabela 6 - Número de medicamentos novos registrados no Brasil, classificados como IT e NIT (ou não avaliados ou não classificados por falta de evidência), cotejados com as 15 principais doenças do estudo carga de doença no Brasil 2008¹. Brasil, 01/01/2006 a 31/12/2015.

Carga de Doença (15 principais doenças causas de DALY)	Taxas de DALY ²		NIT ³ (n = 174)		IT ³ (n = 20)	
	H/M	Média	n	%	n	%
Depressão	7,1/25,1	16,1	3	1,7		
Doença cardíaca isquêmica	15,4/11,3	13,3	5	2,9	1	5,0
Diabetes mellitus	9,4/9,0	9,2	15	8,6		
Acidente vascular cerebral	9,7/8,4	9,0	4	2,3		
Doença pulmonar obstrutiva crônica	7,5/6,2	6,8	6	3,4		
Abuso e dependência de álcool	10,1/2,1	6,1	0	0,0		
Infecções de vias aéreas inferiores	6,1/4,8	5,4	3	1,7		
Transtorno afetivo bipolar	5,3/5,6	5,4	1	0,6		
Alzheimer e outras demências	2,9/5,3	4,1	0	0,0		
Asma	3,2/4,3	3,7	1	0,6		
HIV/Aids	3,4 (H)	3,4	4	2,3	2	10,0
Câncer de mama	3,3 (M)	3,3	3	1,7		
Osteoartrite	2,8 (M)	2,8	6	3,4		
Doenças cardíacas hipertensivas	2,8/2,4	2,6	5	2,9		
Epilepsia	1,9 (M)	1,9	3	1,7		
Total para as 15 principais causas DALY			59	33,9%	3	15%
Doenças que não estão entre as 15 principais causas DALY			119	68,4	17	85,0%
Total			178 ⁴		20	100,0%

Fonte: produção do próprio autor.

¹ Leite et al., 2015.

² Taxas de DALY/1.000 habitantes, tendo como padrão a população do Brasil, ambos os sexos, das 15 principais causas específicas. Brasil, 2008. H – homem; M – mulher.

³ IT - inovação terapêutica; NIT - não inovação terapêutica, também inclui não avaliados ou não classificados por falta de evidência.

⁴ Quatro dos novos medicamentos podem ser empregados no tratamento de duas doenças (cloridrato de prasugrel - acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica; rivaroxabana - acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica; furoato de fluticasona + trifenato de vilanterol - asma e doença pulmonar obstrutiva crônica; cloridrato de ivabradina - doença cardíaca isquêmica e doenças cardíacas hipertensivas).

6 DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou uma baixa proporção de medicamentos novos registrados no Brasil considerados como IT, ou seja, com significativo valor terapêutico adicionado. Este é um resultado preocupante, tendo em vista que, sob uma perspectiva de saúde pública, a utilidade de um novo medicamento é representada por seu valor terapêutico adicionado, ou seja, pelos benefícios que pode oferecer à saúde dos pacientes e da sociedade (VITRY et al., 2013).

É digno de nota o fato de, em 2016, ainda não estarem disponíveis as avaliações de valor terapêutico adicionado dos novos medicamentos registrados no Brasil a partir de 2012, especialmente considerando a importância do tema para a saúde pública e a existência de critérios estabelecidos para as avaliações desde 2004.

Os anos de 2012 e 2013 foram atípicos quanto ao número de medicamentos novos registrados no Brasil, tendo sido observada uma redução de cerca de 50% em relação à mediana apurada no período de 10 anos.

Os fatores que poderiam explicar essa redução não foram identificados. Porém, vale mencionar três rearranjos regulatórios que se desencadearam no mesmo período, envolvendo o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e a Anvisa, os quais afetaram diretamente os processos de concessão de patentes de medicamentos e o registro de medicamentos novos no Brasil. Em março de 2013, o INPI publicou Resolução (INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL, 2013), por meio da qual estabeleceu os procedimentos para a solicitação de exame prioritário de pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos, bem como de equipamentos e materiais relacionados à saúde pública. De acordo com a nova norma, a priorização do exame de pedidos de patente relacionados à saúde pública pode ser solicitada pelo MS, quando o objeto da patente for considerado estratégico no âmbito do SUS, ou por qualquer interessado, e referir-se ao diagnóstico, profilaxia e tratamento da Aids, de câncer ou de doença negligenciada.

Em abril do mesmo ano, após seis meses de processo de consulta pública, a Anvisa publicou a RDC nº 21 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013a), para tratar de novos procedimentos administrativos, no âmbito do órgão, relativos à análise de prévia anuência. A nova norma introduziu um novo conceito de análise de prévia anuência, à luz da saúde pública, limitando a análise da Anvisa àqueles pedidos considerados “contrários à saúde pública”, isto é, quando o processo ou produto farmacêutico contido no

pedido de patente apresentar risco de dano à saúde, como no caso de uma substância de uso proibido no país, ou um processo farmacêutico que resulta nessa substância, ou o processo ou produto farmacêutico for de interesse para as políticas de medicamentos ou de assistência farmacêutica no âmbito do SUS, mas não atender aos requisitos de patenteabilidade e demais critérios estabelecidos na Lei da Propriedade Industrial (BRASIL, 1996). Esta situação inclui os pedidos que envolvem substância listada no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. Para os pedidos que não se enquadrarem em qualquer dos dois critérios acima, a prévia anuência deverá ser concedida pela Anvisa.

Também em abril de 2013, a Anvisa publicou a RDC nº 20, a qual definiu os novos procedimentos para o registro de medicamentos novos no Brasil e estabeleceu sua realização exclusiva por meio eletrônico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013b).

Tais mudanças podem ter exercido alguma interferência sobre as submissões ou podem ter gerado temporária interrupção ou lentidão nos procedimentos administrativos realizados nestes órgãos.

Quanto ao valor terapêutico adicionado dos medicamentos novos registrados no Brasil no período de 2006 a 2015, apenas 8,3% dos avaliados pela CMED e 8,2% dos avaliados pela revista Prescrire foram considerados IT.

No mesmo período, a revista independente Prescrire avaliou o valor terapêutico adicionado de 1.035 novos medicamentos e novas indicações terapêuticas, aprovados na França (PRESCRIRE INTERNATIONAL, 2016). Aplicando-se a estas avaliações os critérios de classificação propostos por Lexchin (2015), apenas 69 (6,7%) seriam classificados como IT. Contudo, cabe destacar que, além dos novos medicamentos (novas moléculas) contemplados no estudo brasileiro, a revista Prescrire avalia as novas apresentações, as novas indicações terapêuticas de medicamentos já disponíveis, os genéricos e as vacinas.

Bonfim (2006) realizou uma análise dos produtos farmacêuticos novos registrados no Brasil, no período de 1999 a 2004, na qual empregou os critérios da revista Prescrire para a classificação dos medicamentos quanto ao valor terapêutico adicionado. Foram analisados 404 produtos, incluindo medicamentos novos e adicionais ao grupo terapêutico (n = 157), indicações terapêuticas novas (n = 170) e novas combinações em doses fixas (n = 77). Quanto ao valor terapêutico adicionado, verificou-se que 6 (1,5%) deles representavam um avanço real e 22 (5,4%) ofereciam alguma vantagem, ou seja, apenas 6,9% dos novos

produtos farmacêuticos analisados poderiam ser considerados IT se aplicados os critérios Prescrire-Lexchin.

Cabe destacar o papel do Estado em estimular e orientar P&D de medicamentos TI que atendam às necessidades de seus cidadãos. O estabelecimento de um plano estratégico de inovação para um país, que inclua a priorização e racionalização de investimentos, a desoneração de atividades de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação, e a melhoria no ensino em todos os níveis, deve fazer parte de uma política de Estado e não de Governo. O setor de saúde requer que os sistemas nacionais de saúde e as agências regulatórias privilegiem o desenvolvimento de produtos para necessidades ainda não supridas, em detrimento ao registro de produtos sem custo-benefício comprovado, remuneração da cadeia de valor, com base nos resultados (SANDRONI & TAGLIATI, 2015).

No Brasil, por exemplo, o setor produtivo reconhece que a inovação deve garantir ganho terapêutico ou real benefício ao paciente, e que isso seja considerado no processo de precificação adotado pela CMED. Todavia, o mesmo grupo reivindica a necessidade de discussão sobre preço com o órgão regulador antes de investir na inovação, ao invés de fazê-lo depois de anos de investimento. Essa mudança poderia incentivar a inovação no país (SANDRONI & TAGLIATI, 2015).

A Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação, cuja coordenação está delegada ao Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), desencadeou a publicação de diretrizes para a inovação, por meio da Lei da Inovação (BRASIL, 2004c), e de incentivo fiscal, por meio da Lei do Bem (BRASIL, 2005). Estas leis têm exercido especial influência sobre os indicadores de inovação, em particular sobre dispêndio privado em P&D, pois favorecem um processo de gestão empresarial capaz de transformar ameaças em oportunidades e de proporcionar investimentos que contribuam para o sucesso do empreendimento (MENDES et al., 2013).

No que tange à concordância entre os critérios de avaliação, 80 (41,2%) dos medicamentos novos incluídos neste estudo foram avaliados tanto pela CMED como pela revista Prescrire. Para estes, foi possível calcular o grau de concordância (*kappa*) (LANDIS & KOCH, 1977) entre as classificações de valor terapêutico adicionado. A concordância entre os resultados das avaliações da CMED e as do método Prescrire-Lexchin, para os mesmos medicamentos, apresentou índice *kappa* que indica fraca concordância entre os mesmos.

A fraca concordância entre as classificações de valor terapêutico adicionado da CMED e Prescrire-Lexchin pode ser explicada, em parte, pelas diferenças relativas à natureza das organizações avaliadoras, ao propósito das avaliações, aos critérios considerados e a

eventual lapso temporal entre as avaliações. Por exemplo, estar protegido por patente é um dos critérios necessários para a classificação de um medicamento novo como TI pela CMED, requisito que não é considerado nas avaliações pelos critérios Prescrire-Lexchin.

Em um estudo de coorte (LEXCHIN, 2015), foram comparadas as avaliações do valor terapêutico adicionado de diferentes organizações para os novos medicamentos registrados no Canadá, no período de 1997 a 2012. Neste estudo, a aplicação do processo de revisão prioritária pela agência canadense *Health Canada* foi cotejado com a avaliação do valor terapêutico adicionado realizada por duas organizações independentes, o PMPRB e a revista *Prescrire International*. No período analisado, foram aprovados 426 medicamentos novos pela *Health Canada*, a qual aplicou revisão prioritária para 91 deles; 345 foram avaliados pelo PMPRB e pela *Prescrire International*, e 52 classificados como IT. O Índice *kappa* para a comparação entre as avaliações foi de 0,330 ($p = 0,0003$), o que indica fraca concordância também entre os critérios.

No Brasil, a partir de 2004, foi estabelecida uma política de preços de medicamentos para promover a assistência farmacêutica à população (BRASIL, 2004). A política consiste na criação de mecanismos de estímulo à oferta de medicamentos e à competitividade no setor, com o uso da ATS na definição do preço dos novos medicamentos registrados pela Anvisa. Com isso, o preço máximo estabelecido para um medicamento novo passou a depender do valor terapêutico adicionado, ou seja, se o mesmo oferece vantagem terapêutica, cientificamente demonstrada, em relação aos já existentes para a mesma indicação. Se o medicamento novo for considerado inovador quanto ao valor terapêutico adicionado - em termos de eficácia, segurança e custo-benefício - e estiver protegido por patente, é classificado como inovador (Categoria I); todavia, se não tiver patente vigente, é classificado como não-inovador (Categoria II) ainda que seja de fato inovador quanto ao valor terapêutico adicionado (BRASIL, 2004; LEMGRUBER, 2009).

O critério “existência de patente” é questionável no que se refere à avaliação do valor terapêutico adicionado, pois se sabe que não é fator determinante para tal. A existência de patente é critério utilizado para definir o nível de inovação de um medicamento porque o direito de patente sobre um produto pressupõe a demonstração de avanço sobre o conhecimento prévio na área (KESSELHEIM et al., 2013). Porém, as patentes são concedidas com base em fatores técnicos que frequentemente não estão relacionados à efetividade ou à importância clínica do medicamento, por isso, têm um papel limitado na definição da qualidade da inovação de um medicamento em particular (HEMPHILL & SAMPAT, 2012; KESSELHEIM et al., 2013).

Cabe mencionar a limitação dos dados obtidos das avaliações da CMED, referentes apenas aos medicamentos registrados no Brasil até 31 de dezembro de 2011. De qualquer forma, é digna de nota a baixa proporção de medicamentos novos classificados como IT neste estudo, independentemente do critério empregado.

Quanto ao perfil das companhias farmacêuticas, observou-se que as de origem estadunidense foram as que mais registraram medicamentos novos no Brasil no período em análise (33%); também foram as que apresentaram maior proporção de medicamentos novos classificados como IT. As companhias farmacêuticas suíças ficaram em segundo lugar quanto ao número de medicamentos novos registrados (12,4%).

Ao que pese a importância dos medicamentos para a sociedade e o fato de estas tecnologias receberem cada vez mais atenção por parte dos gestores da saúde, a produção de medicamentos considerados como IT ainda está, predominantemente, sob domínio de poucas companhias transnacionais, de grande porte e natureza privada, as quais se concentram em classes terapêuticas específicas (nichos de mercado). Por outro lado, essas companhias enfrentam um momento de transformação. Em razão do lançamento de número cada vez menor de produtos considerados como IT líderes de vendas (*blockbusters*), é crescente a importância dada ao mercado de medicamentos genéricos e ao desenvolvimento de produtos de biotecnologia (SILVA & de OLIVEIRA, 2014).

Neste estudo, os mais prevalentes grupos anatômicos (1º nível da classificação ATC) dos medicamentos novos, considerando o ponto de corte de 10%, foram: L (antineoplásicos e imunomoduladores); A (aparelho digestivo e metabolismo); J (anti-infectantes para uso sistêmico); e N (sistema nervoso central).

Vidotti et al. (2008) publicaram estudo descritivo sobre os novos medicamentos registrados no Brasil, no período de 2000 a 2004 (N = 109). Os grupos anatômicos mais prevalentes, considerando o mesmo ponto de corte (10%), foram: J (17,4%); L (14,7%); e G - aparelho genitourinário e hormônios sexuais (11,9%).

Merecem destaque, na comparação dos resultados do estudo de Vidotti et al. (2008) com os obtidos neste estudo, o aumento da proporção de medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores (+11,1%) e a redução da proporção de anti-infectantes (-6,6%). Foi registrado um (0,9%) novo antiparasitário no Brasil, nitazoxanida, no período de 2000 a 2004, o qual foi classificado como não-inovador pela CMED (BRASIL, 2013); e nenhum no período de 2006 a 2015.

Em análise do estrato dos 20 medicamentos classificados como IT, observa-se a predominância dos antineoplásicos (35%) e anti-infectantes sistêmicos (30%), este último

grupo representado apenas por antivirais, sendo quatro contra o vírus da hepatite C (HCV) e dois contra HIV-1 (Quadro 3).

Apenas 12,9% dos medicamentos novos registrados no Brasil no período analisado foram incorporados pelo MS em listas de medicamentos do SUS; possivelmente, em razão da baixa proporção daqueles considerados IT. Por outro lado, vale destacar que 8 dos 25 medicamentos incorporados ao SUS foram considerados como NIT por ambos os critérios (Quadro 4).

A baixa proporção de medicamentos novos considerados como IT confirma a importância do fortalecimento das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFTs), órgãos intra ou interinstitucionais responsáveis pela seleção dos tratamentos mais efetivos, seguros, convenientes e custo-efetivos para os pacientes atendidos na respectiva jurisdição. As CFTs também avaliam o uso clínico dos medicamentos e desenvolvem políticas para qualificar sua utilização. É um foro para avaliar e discutir todos os aspectos do tratamento farmacológico, e orientar os departamentos médicos, de enfermagem, administrativos e de farmácia, sobre temas relacionados a medicamentos (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2008; HOLLOWAY & GREEN, 2003).

A divulgação do funcionamento e da organização das CFTs, bem como da metodologia de seleção de medicamentos e de outras ações por elas desempenhadas, faz-se também necessária. Órgãos regulamentadores devem discutir a obrigatoriedade das CFTs nos serviços de saúde para consolidar essa estratégia, à luz do que ocorreu com as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar - CCIH. Para tanto, é fundamental o empenho do MS, da Anvisa e de órgãos de acreditação na saúde. Os incentivos de estrutura, capacitação de profissionais e regulamentação, assim como mecanismos de avaliação do desempenho desses órgãos devem estar alinhados aos objetivos da política nacional de medicamentos (MARQUES & ZUCCHI, 2006).

Do início de 2012 até 30 de junho de 2016, a Conitec recebeu 479 pedidos de avaliação de tecnologias em saúde para incorporação ao SUS. Entre as solicitações recebidas, 307 (64%) foram para avaliação de medicamentos, 104 (22%) de procedimentos e 68 (14%) de produtos para a saúde. As áreas mais demandadas, incluindo medicamentos, foram: oncologia (13%), infectologia (12%), reumatologia (11%) cardiovascular (7%), pneumologia (7%) e genética (5%) (PETRAMALE, 2016).

Para a tomada de decisão sobre a incorporação de um novo medicamento ao sistema de saúde, o novo deve ser comparado àqueles já incorporados/disponibilizados, no que diz respeito à evidência de benefícios, aos potenciais danos, aos custos para o sistema, à

população-alvo, às necessidades de infraestrutura na rede de serviços de saúde e aos fatores de promoção da equidade (CAETANO, 2014).

Segundo Petramale (2016), no processo de avaliação de novas tecnologias com vistas à incorporação em sistemas de saúde públicos, em qualquer lugar do mundo, é comum que muitas demandas não sejam atendidas. A média de recomendações negativas, emitidas pelas principais agências de ATS do mundo, e também da Conitec, fica em torno de 40%. Isto porque a inovação que conduz a mudanças de paradigma na atenção à saúde é de fato rara. Já as inovações incrementais surgem em abundância e a todo o tempo. Costumam ter preços elevados, que raramente compensam os benefícios marginais que prometem. Suas vendas são impulsionadas por campanhas de marketing intensivas, dirigidas a prescritores e isso, em alguns países, é fator que deflagra as ações judiciais.

Gava et al. (2010) apresentaram sugestões à Anvisa para aprimorar a forma de avaliação e concessão de registro de novos medicamentos, com ênfase para a avaliação e classificação dos medicamentos quanto ao valor terapêutico adicionado, e a divulgação dos resultados, de forma contínua e sistemática. Essas medidas podem beneficiar os usuários de medicamentos, bem como os profissionais e os gestores do sistema de saúde. Estes últimos, com bases naqueles dados, poderão melhor fundamentar decisões quanto à definição de preços dos medicamentos e à incorporação dos mesmos no sistema de saúde brasileiro (GAVA et al., 2010).

Quando se analisou os novos medicamentos quanto à cobertura da carga de doença no Brasil, constatou-se que cerca de 30% deles destinaram-se ao tratamento de doenças que figuravam entre as 15 de maior carga de morbimortalidade em 2008 (em taxas DALY/1.000 habitantes); foram registrados 34 medicamentos novos para as cinco doenças de maior carga - depressão (3), doença cardíaca isquêmica (6), diabetes mellitus (15), acidente vascular cerebral (4) e doença pulmonar obstrutiva crônica (6) -, todavia, destes, apenas um foi considerado como IT, segundo avaliação da CMED (ticagrelor, para doença cardíaca isquêmica). Vale salientar a limitação desta análise, pois estava disponível apenas o estudo de carga de doença de 2008, enquanto que os medicamentos analisados foram registrados no período de 2006 a 2015.

Essa discussão sobre o perfil dos novos medicamentos registrados não pode estar desvinculada de uma análise dos rumos da P&D no país e no mundo, pois estes refletem os interesses e prioridades das organizações financiadoras de pesquisa, sejam elas de natureza pública ou privada.

Fisher et al. (2015) analisaram os produtos farmacêuticos que se encontravam em fase de desenvolvimento, no período de 2006 a 2011, em nível mundial. De 4.182 ensaios clínicos (fases I, II e III), foram identificados 2.477 fármacos em investigação, dos quais os antineoplásicos eram a maioria (n = 649; 26,2%), seguidos pelos destinados a doenças neurológicas (n = 334; 13,5%), anti-infectantes e antiparasitários (n = 260; 10,5%), e sistema endócrino, metabólico, nutrição e imunidade (n = 234; 9,5%). As indicações para as condições clínicas mais frequentes nesses ensaios clínicos foram: câncer (n = 649; 26,2%), diabetes (n = 87; 3,5%), dor (n = 62; 2,5%), HIV/Aids (n = 59; 2,4%), hepatite C (n = 59; 2,4%), influenza (n = 55; 2,2%) e artrite (n = 48; 1,9%) (FISHER et al., 2015).

Os fármacos testados com maior frequência nos ensaios clínicos registrados na *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), em 2011 e 2012, de acordo com a classificação ATC, foram: L01X - outros agentes antineoplásicos (15%) e L04A - imunossuppressores (11%). Entre os três fármacos mais estudados pelas companhias farmacêuticas transnacionais, dois são anticorpos monoclonais (SILVA et al., 2015).

No período de 2009 a 2012, 77% dos ensaios clínicos aprovados pela Anvisa foram financiados por companhias farmacêuticas transnacionais. As companhias farmacêuticas brasileiras financiaram 8% dos estudos no mesmo período (SILVA et al., 2015a).

Em levantamento realizado por Silva et al. (2015b), constatou-se um aumento no número de protocolos de ensaios clínicos submetidos à autorização da Anvisa, de 281, em 2007, para 373, em 2012. As cinco doenças mais frequentes como objetos dos estudos aprovados pela Anvisa, no período de 2007 a 2012, foram: diabetes tipo 2 (26,0%), câncer de mama (20,5%), câncer brônquico e pulmonar (14,4%), asma (6,5%) e doença cardíaca aterosclerótica (4,8%). As doenças negligenciadas, como Chagas e Dengue, foram muito pouco abordadas nos ensaios clínicos aprovados. Entre os estudos patrocinados com capital brasileiro, estão aqueles envolvendo doenças como hepatite C crônica, leishmaniose cutânea, febre amarela e Chagas, os quais foram financiados com recursos do governo federal. As doenças estudadas com maior frequência pelas companhias biofarmacêuticas transnacionais foram as infecciosas e contagiosas, tais como infecção urinária e hepatite C. Estas ainda têm um mercado mundial para o desenvolvimento de novos fármacos, principalmente antimicrobianos.

Doenças negligenciadas, que são comuns em países pobres ou em desenvolvimento, ainda despertam pouco interesse das companhias farmacêuticas transnacionais e do próprio governo brasileiro, o qual ainda investe pouco em pesquisa de medicamentos. Embora a

pesquisa envolvendo essas doenças seja de alta prioridade para o Brasil, elas não resultam em retornos financeiros para as companhias farmacêuticas (SILVA et al., 2015b).

Isso pode explicar a ausência de registro de medicamento novo no Brasil para o tratamento de doença negligenciada, e o fato de nenhum daqueles considerados como IT se enquadrar no Componente Básico da Assistência Farmacêutica do SUS. Essas constatações podem orientar a produção de indicadores para monitorar a efetividade das ações do Estado em prol do fortalecimento e da sustentabilidade dos cuidados estratégicos e básicos de saúde.

Para melhorar este panorama, as prioridades para a pesquisa em saúde devem ser determinadas com base em dados epidemiológicos locais, valorizando-se os estudos que abordam temas importantes na área da saúde, e que trazem respostas a lacunas presentes e futuras na cobertura de serviços e na proteção contra riscos financeiros. Uma vez estabelecidas as prioridades, seu enfrentamento requer investigações ao longo de todo o ciclo de pesquisa. Esse processo deve ser inclusivo, transparente, sistemático e vinculado ao financiamento da pesquisa, considerando os vários interessados no processo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2014).

Quanto às limitações deste estudo, é importante haver cautela na interpretação dos resultados com relação às avaliações de valor terapêutico adicionado. A CMED, quando adota a existência de patente no Brasil como um dos critérios para definir se um medicamento é inovador, pode incorrer em falsos negativos; isto porque um medicamento novo, que apresenta vantagens clinicamente relevantes em comparação aos já disponíveis no mercado, pode não estar protegido por patente no Brasil e, portanto, ser considerado não-inovador (ex.: vacina inovadora).

Além disso, sem detrimento à elevada credibilidade científica atribuída à revista *Prescrire*, poderia ser objeto de debate o fato de suas avaliações serem realizadas por colaboradores que vivem, predominantemente, no contexto político, social, cultural, sanitário e econômico da França; por isso, seus resultados poderiam não se reproduzir plenamente em diferentes contextos. Todavia, a clareza e validade dos critérios adotados por esta revista, sua criteriosa fundamentação científica e o sistema de revisão por pares, que conta com grande quantidade de colaboradores qualificados, de diferentes áreas de atuação, são fatores que podem minimizar ou eliminar essa suposta limitação.

Apesar das limitações inerentes ao método empregado, a consulta paralela e o cruzamento de dados de diferentes fontes de informação, provenientes de órgãos oficiais, do mercado farmacêutico e de outras pesquisas científicas, possibilitou a checagem e validação dos dados colhidos e contribuiu para a confiabilidade dos resultados apresentados.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme os dados analisados neste estudo, poucos medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 2006 a 2015, podem ser considerados como IT com base nas avaliações de valor terapêutico adicionado realizadas pela CMED e pela revista Prescrire.

Foi observada uma significativa concentração de medicamentos novos, especialmente daqueles considerados como IT, entre companhias transnacionais, com destaque para as dos EUA. Os antineoplásicos, imunossuppressores, antidiabéticos e antivirais foram os medicamentos mais frequentes entre os novos registros no período analisado.

Uma baixa proporção dos medicamentos novos analisados foi incorporada pelo MS à lista de medicamentos oferecidos pelo SUS, e nenhum foi incorporado ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Ao que pese os limitados recursos alocados para este sistema, é plausível que o baixo número de incorporações seja explicado pela pequena proporção de produtos com elevado valor terapêutico adicionado e pela concentração dos registros a poucas áreas da terapêutica.

Não houve registro de medicamento novo para o tratamento específico de doença negligenciada, dado que não surpreende ao se considerar o insuficiente investimento público e privado em P&D nesse contexto.

A fraca concordância observada entre as classificações de valor terapêutico adicionado aqui empregadas é digna de nota e pode ser explicada, em parte, pelas diferenças relativas à natureza das organizações avaliadoras, aos propósitos das avaliações, aos critérios considerados, aos diferentes contextos onde se realizam e ao aspecto temporal. Foi ainda identificada a preocupação com o uso de evidências científicas sobre eficácia, segurança e custo-efetividade em ambos os casos, sendo este um importante ponto de convergência entre os critérios de classificação. De qualquer forma, foi marcante a baixa proporção de medicamentos considerados como IT, independente do critério de avaliação aplicado.

A disseminação das avaliações de valor terapêutico adicionado pode ser importante estratégia para orientar decisões na gestão em saúde e na prática clínica, de modo a beneficiar pacientes e corroborar para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. Todavia, estudos adicionais são necessários para possibilitar melhor compreensão dos fatores que levam a divergências entre os métodos de avaliação de valor terapêutico adicionado disponíveis e para promover harmonização de critérios que favoreçam a reprodutibilidade .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil**. Brasília, 20 de janeiro de 2005. Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm>. Acesso em: 10 abr. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias. **Efeitos da Resolução CMED nº 02/04 no processo de análise de preços de novos medicamentos**. Brasília: Anvisa; 2013. 32 p.

ÁLVAREZ, J. S. Grado de innovación de los nuevos medicamentos: propuesta de criterios que deben tenerse en cuenta para su valoración. **Med Clin (Barc)**., v. 132, n. 12, p. 481-3, 2009.

AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP guidelines on the pharmacy and therapeutics committee and the formulary system. **Am J Health-Syst Pharm.**, V. 65, p. 1272-83, 2008.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E.; HUGHES, D. A. Defining rewardable innovation in drug therapy. **Nature Reviews**, v.11, p. 253-4, 2012.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA). [Internet]. São Paulo. Disponível em:<<http://www.interfarma.org.br/>>. Acesso em: 29 fev. 2016.

BANTA, D.; JONSSON, E.; CHILDS, P. History of the international societies in health technology assessment: International Society for Technology Assessment in Health Care and Health Technology Assessment International. **Int J Technol Assess Health Care**, v.25, Suppl 1, 2009, p.19-23.

BONFIM, J. R. A. **O registro de produtos farmacêuticos novos: critérios para a promoção do uso racional de fármacos no Sistema Único de Saúde**. 2006. 206 p. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)- Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 nov. 1998. Disponível em:<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_1998>. Acesso em: 01 nov. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n. 204, de 29 de janeiro de 2007. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 22, 31 de janeiro de 2007. Seção 1, p. 45-50. Disponível em:<<http://atencao basica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201510/01114724-20141105155020portaria-204-29-01-07-blocosdefinanciamento.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2015.

BRASIL. Conselho de Ministros. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução CMED N° 2, de 5 de março de 2004. Aprova os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações de que trata o art. 7º da Lei N° 10.742, de 6 de outubro de 2003. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, n°86, 6 de maio de 2004. Seção 1, p. 5-6.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 20 mai. 2004. Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html>. Acesso em: 01 nov. 2014.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei N° 9.279, de 14 de maio de 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 15 mai. 1996. Disponível em:<http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9279.htm>. Acesso em: 10 out. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria N° 83, de 16 de agosto de 1994. Determina os códigos das petições dos produtos de interesse da saúde. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 ago. 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 48 p. Disponível em:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2015.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei n° 10.973 de 2 de dezembro de 2004. Dispõe sobre incentivos à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, n° 232, 3 dez. 2004. Seção 1, p.2-4.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei n° 11.196 de 21 de novembro de 2005. Institui o Regime Especial de Tributação para a Plataforma de Exportação de Serviços de Tecnologia da Informação - REPES, o Regime Especial de Aquisição de Bens de Capital para Empresas Exportadoras - RECAP e o Programa de Inclusão Digital; dispõe sobre incentivos fiscais para a inovação tecnológica; [...] e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, n°223, 22 nov. 2005. Seção 1, p.1-12.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei n° 12.401 de 28 de abril de 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. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, n°81, 29 abr. 2011. Seção 1, p.1-2.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº245, 22 dez. 2011. Seção 1, p. 3-5.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria Nº 2.915, de 12 de dezembro de 2011. Institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº238, 13 dez. 2011. Seção 1. p.62-3.

BRASIL. Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Resolução nº 80, de 19 de março de 2013. Disciplina a priorização do exame de pedidos de patente de produtos e processos farmacêuticos, bem como equipamentos e materiais relacionados à saúde pública. **Revista da Propriedade Industrial**, Brasília, DF. Disponível em:< <http://revistas.inpi.gov.br/rpi/>>. Acesso em: 01 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 20, de 10 de abril de 2013. Dispõe sobre o processo eletrônico de registro de medicamentos novos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, Nº 71, 15 abr. 2013, Seção 1, pág. 68. Disponível em:< <http://www.imprensanacional.gov.br/>>. Acesso em: 01 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 21, de 10 de abril de 2013. Altera a Resolução - RDC nº 45, de 23 de junho de 2008, que dispõe sobre o procedimento administrativo relativo à prévia anuência da Anvisa para a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, Nº 71, 15 abr. 2013, Seção 1, pág. 68. Disponível em:< <http://www.imprensanacional.gov.br/>>. Acesso em: 01 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014**. 9. ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 228 p. Disponível em:<http://bvmsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_essenciais_rename_2014.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília, 2015. Disponível em:<<http://rebrats.saude.gov.br/>>. Acesso em: 17 mar. 2016.

CAETANO, R. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Contribuições para a Assistência Farmacêutica. In: OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L.; CASTILHO, S. R. D.; OLIVEIRA, M. A.; JARAMILLO, N. M. (Edit.). **Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p. 221-38.

CAPRINO, L.; RUSSO, P. Developing a paradigm of drug innovation: an evaluation algorithm. **Drug Discovery Today**, v. 11, n. 21/22, p. 999-1006, 2006.

CARPENTER, D. Can Expedited FDA Drug Approval Without Expedited Follow-up Be Trusted? **JAMA Internal Medicine**. v. 174, n. 1, p. 95-7, 2014.

CENTRO ANDALUZ DE DOCUMENTACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS. Disponível em:<<http://www.cadime.es/es/index.cfm>>. Acesso em: 01 nov. 2014.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **A Comissão**. Brasília, 2015. Disponível em:<<http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>>. Acesso em: 24 set. 2016.

COMITÉ MIXTO DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS. **Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra**. Espanha: CmENM, 2011. 42 p. Disponível em:<http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf>. Acesso em: 03 out. 2016.

DAVIS, C.; ABRAHAM, J. Rethinking innovation accounting in pharmaceutical regulation: a case study in the deconstruction of therapeutic advance and therapeutic breakthrough. **Sci Technol Hum Values**, v. 36, n. 6, p. 791-815, 2010.

EICHLER, H. G.; THOMSON, A.; EICHLER, I.; SCHNEEWEISS, S. Assessing the relative efficacy of new drugs: an emerging opportunity. **Nat Rev Drug Discov.**, v. 14, n. 7, p. 443-4, 2015.

FISHER, J. A.; COTTINGHAM, M. D.; KALBAUGH, C. A. Peering into the Pharmaceutical “Pipeline”: Investigational Drugs, Clinical Trials, and Industry Priorities. **Soc Sci Med.**, v. 131, p. 322-30, 2015. doi:10.1016/j.socscimed.2014.08.023.

GAGNON, M. A.; LEXCHIN, J. The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. **PLoS Med.**, v. 5, n. 1: e1, 2008.

GAVA, C. M.; BERMUDEZ, J. A. Z.; PEPE, V. L. E.; DOS REIS, A. L. A. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, Supl. 3, p. 3403-12, 2010.

HAILEY, D. Development of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 25, Suppl. 1, p. 24-7, 2009.

HEMPHILL, C. S.; SAMPAT, B. N. Evergreening, patent challenges, and effective market life in pharmaceuticals. **Journal of Health Economics**, v. 31, p. 327- 39, 2012.

HOLLOWAY, K; GREEN, T. **Drug and therapeutics committees: A practical guide**. Geneva: World Health Organization, Management Sciences for Health; 2003.

INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESSEN. Disponível em:<<https://www.iqwig.de/>>. Acesso em: 15 mai. 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências. Brasil, grandes regiões e unidades da federação**. Rio de Janeiro: IBGE, 2015.

INTERNATIONAL NETWORK OF AGENCIES FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. Disponível em: <<http://www.inahta.org/>>. Acesso em: 01 mai. 2016.

INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS. Acesso em: <<http://www.isdbweb.org/>>. Disponível em: 17 mar. 2016.

JONSSON, B. Relative effectiveness and the European pharmaceutical market. **Eur J Health Econ.**, v. 12, n. 2, p. 97-102, 2011.

KARAMPLI, E.; SOULIOTIS, K.; POLYZOS, N.; KYRIOPOULOS, J.; CHATZAKI, E. Pharmaceutical innovation: impact on expenditure and outcomes and subsequent challenges for pharmaceutical policy, with a special reference to Greece. **Hippokratia**, v. 18, n. 2, p. 100-6, 2014.

KESSELHEIM, A. S.; WANG, B.; AVORN, J. Defining “Innovativeness” in Drug Development: A Systematic Review. **Clin Pharmacol Therap.**, v. 94, n. 3, p. 336-48, 2013.

KESSELHEIM, A. S.; WANG, B.; FRANKLIN, J. M.; DARROW, J. J. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. **BMJ**, v. 351: h4633, 2015.

LAING, R.; WANING, B.; GRAY, A.; FORD, N.; 't HOEN, E. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. **The Lancet**. v. 361, p. 1723-9, 2003.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-74, 1977.

LAPORTE, J. R.; PORTA, M.; CAPELLÀ, D. Drug Utilization Studies: a Tool for Determining the Effectiveness of Drug Use. **Br J Clin Pharmacol**. v. 16, p. 301-4, 1983.

LEITE, I. C.; VALENTE, J. G.; SCHRAMM, J. M.; DAUMAS, R. P.; RODRIGUES, R. N.; SANTOS, M. F.; et al. Burden of disease in Brazil and its regions, 2008. **Cad. Saúde Pública**, v. 31, n. 7, p. 1551-64, 2015.

LEMGRUBER, A. Avaliação e regulação de preços de medicamentos novos: a experiência do Brasil. In: Organização Pan-Americana da Saúde. **O acesso aos medicamentos de alto custo nas Américas: contexto, desafios e perspectivas**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, Ministério da Saúde, Ministério das Relações Exteriores, 2009. p. 55. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=430&Itemid=614>. Acesso em: 01 out. 2016.

LEXCHIN, J. Health Canada's use of its priority review process for new drugs: a cohort study. **BMJ Open**, v. 5, n. 5, p. e006816, 2015.

LEXCHIN, J. Post-market safety warnings for drugs approved in Canada under the Notice of Compliance with conditions policy. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 79, n. 5, p. 847-59, 2015.

LIGHT, D. W.; LEXCHIN, J. R. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? **BMJ**, v. 345: e4348, 2012. doi: 10.1136/bmj.e4348.

LUIJN, J. C. van; GRIBNAU, F. W.; LEUFKENS, H. G. Superior efficacy of new medicines? **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 66, n. 5, p. 445-8, 2010.

MARQUES, D. C.; ZUCCHI, P. Comissões farmacoterapêuticas no Brasil: aquém das diretrizes internacionais. **Rev Panam Salud Publica**. v. 19, n. 1, p. 58-63, 2006.

MENDES, D. R. F.; OLIVEIRA, M. A. C.; PINHEIRO, A. A. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação: avaliação do marco regulatório e seus impactos nos indicadores de inovação. **Revista de Empreendedorismo e Gestão de Pequenas Empresas**, v. 2, n.1, p. 22-46, 2013.

MILNE, C. P. Prospects for Rapid Advances in the Development of New Medicines for Special Medical Needs. **State of the Art**, v. 95, n. 1, p. 98-109, 2014.

MOTOLA, D.; PONTI, F. de; POLUZZI, E.; MARTINI, N.; ROSSI, P.; SILVANI, M. C., et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? **Br J Clin Pharmacol**. v. 62, n. 5, p. 610-6, 2006.

NACI, H.; IOANNIDIS, J. P. How good is "evidence" from clinical studies of drug effects and why might such evidence fail in the prediction of the clinical utility of drugs? **Annu Rev Pharmacol Toxicol**. v. 55, p. 169-89, 2015.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **FOCUS on Health Spending: OECD Health Statistics 2015**. 8 p. Disponível em: <<https://www.oecd.org/health/health-systems/Focus-Health-Spending-2015.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório mundial da saúde 2013: pesquisa para a cobertura universal de saúde**. Geneva: Organização Mundial da Saúde, 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **O acesso aos medicamentos de alto custo nas Américas: contexto, desafios e perspectivas**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; Ministério da Saúde; Ministério das Relações Exteriores, 2009.

ORGANIZAÇÃO PARA COOPERAÇÃO E DESENVOLVIMENTO ECONÔMICO. **Manual de Oslo: diretrizes para a coleta e interpretação de dados sobre inovação tecnológica**. Publicado pela FINEP (Financiadora de Estudos e Projetos), 3a. edição, 2006.

PATENTED MEDICINE PRICES REVIEW BOARD. **Compendium of Policies, Guidelines and Procedures**. Ottawa: PMPRB, 2016. 53 p. Disponível em: <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/Compendium_July%202016_EN.pdf>. Acesso em: 01 set. 2016.

PAUMGARTTEN, F. J. R.; NASCIMENTO, A. C. Regulação Sanitária de Medicamentos. In: OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L.; CASTILHO, S. R. D.; OLIVEIRA, M. A.; JARAMILLO, N. M. (Edit.). **Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, p.207-20.

PETRAMALE, C. A. **Nota de Esclarecimento à Interfarma**. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Disponível em:<http://conitec.gov.br/images/pdf/Esclarecimentos_Interfarma.pdf>. Acesso em: 04 out. 2016.

PRESCRIRE INTERNATIONAL. Disponível em:<<http://english.prescrire.org/>>. Acesso em: 30 ago. 2015.

PRESCRIRE INTERNATIONAL. New drugs, new indications in 2015: little progress, and threats to access to quality healthcare for all. **Prescrire International**, v. 25, n. 171, p. 136-9, 2016.

PÜNTMANN, I.; SCHMACKE, N.; MELANDER, A.; LINDBERG, G.; MÜHLBAUER, B. EVITA: a tool for the early Evaluation of pharmaceutical Innovations with regard to Therapeutic Advantage. **Bmc Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 5, p. 1-11, 2010. Disponível em:<<http://www.biomedcentral.com/1472-6904/10/5>>. Acesso em: 01 out. 2015.

ROZENFELD, S. Regulação sanitária: inclusão e proteção à saúde. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 2, n. 1, p. 2-6, 2014.

SANDRONI, M; TAGLIATI, C. (Coords.). **Relatório de Resultados e Desdobramentos do 9º Encontro Nacional de Inovação em Fármacos e Medicamentos (9º ENIFarMed)**. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento em Fármacos e Produtos Farmacêuticos - IPD-Farma; Sociedade Brasileira Pró-Inovação Tecnológica - Protec. São Paulo, setembro de 2015.

SCHRAMM, J. M. A.; OLIVEIRA, A. F.; LEITE, I. C.; VALENTE, J. G.; GADELHA, A. M. J.; PORTELA, M. C.; et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 9, p. 897-908, 2004.

SILVA, H. F.; de Oliveira, E. A. Panorama da Produção de Medicamentos no Brasil. In: OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L.; CASTILHO, S. R. D.; OLIVEIRA, M. A.; JARAMILLO, N. M. (Edit.). **Assistência Farmacêutica: gestão e prática para profissionais da saúde**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. p. 197-205.

SILVA, R. E. da; AMATO, A. A.; NOVAES, M. R. C. G. Funding of clinical trials in Brazil for the development of new drugs: who are the sponsors? **Int J Clin Trials**. v. 2, n. 4, p. 1-9, 2015.

SILVA, R. E. da; NOVAES, M. R. C.; PASTOR, E. M.; BARRAGAN, E.; AMATO, A. A. Trends in research involving human beings in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**. v. 37, n. 2, p. 118-24, 2015.

STEIN, C.; KUCHENMULLER, T.; HENDRICKX, S.; PRUSS-USTUN, A.; WOLFSON, L.; ENGELS, D.; et al. The Global Burden of Disease assessments. WHO is responsible? **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 1, n. 3, p. e161, 2007.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center of Drug Evaluation and Research. **Novel New Drugs 2015 Summary**. FDA, 2016 Jan. 18 p. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm481709.pdf>>. Acesso em: 05 mai. 2016.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center of Drug Evaluation and Research. Manual of Policies and Procedures. **Review Designation Policy: Priority (P) and Standard (S)**. FDA, June 2013. 7 p. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ManualofPoliciesProcedures/ucm082000.pdf>>. Acesso em: 05 mai. 2016.

VIDOTTI, C. C. F.; CASTRO, L. L. C.; CALIL, S. S. New drugs in Brazil: Do they meet Brazilian public health needs? **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 24, n. 1, p. 36-45, 2008.

VIDOTTI, C. C. F.; CASTRO, L. L. C. Fármacos novos e necessidades do Sistema único de Saúde no Brasil. **Espaç saúde (Online)**, v. 10, n. 2, p. 7-11, 2009.

VITRY, A. I.; SHIN, N. H.; VITRE, P. Assessment of the therapeutic value of new medicines marketed in Australia. **Journal of Pharmaceutical Policy and Practice**, vol. 6, n. 2, p. 1-6, 2013. Disponível em: <http://www.joppp.org/content/6/1/2>. Acesso em: 01 jun. 2015.

WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY. Norwegian Institute of Public Health. **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013**. 16th edition. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2012. Disponível em: <http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf>. Acesso em: 24 set. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. **Primary Health Care: Report of the International Conference on Primary Health Care**. Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. Geneva: WHO, 1978. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39228/1/9241800011.pdf>>. Acesso em: 04 set. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts**. Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva: World Health Organization, 1987. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf>>. Acesso em: 06 jun. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Model List of Essential Medicines**. 18th list (April 2013). Final Amendments, October 2013. Geneva: World Health Organization, 2013. [citado em 1 nov 2014]. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>>. Acesso em: 01 abr. 2016.

APÊNDICE A

Número de medicamentos novos registrados no Brasil, no período de 01/01/2006 a 31/12/2015, por origem das companhias farmacêuticas, número de avaliados quanto ao valor terapêutico adicionado e dos considerados como IT, por método (N = 194).

Origem (país)	Companhias farmacêuticas	n	Avaliações			
			Prescrire-Lexchin ¹		CMED ²	
			Avaliados	IT	Avaliados	IT
EUA (64; 33%)	Janssen Cilag	16	15	3	9	1
	Pfizer	9	5	1	4	2
	Merck Sharp & Dohme	7	7	2	5	0
	Schering Plough	6	5	0	3	1
	Bristol Myers Squibb	6	6	1	4	0
	Eli Lilly	5	4	0	3	0
	Wyeth	3	2	0	3	0
	Allergan	2	1	0	0	0
	Alcon	2	1	0	1	0
	Amgen	2	2	0	0	0
	Baush & Lomb	2	0	0	1	0
	Outras (Abbvie, Bergamo, Gilead Sciences e Sciclone)	4	1	1	1	0
	Total		49	8 (16,3%)	34	4 (11,8%)
Suíça (24; 12,4%)	Novartis Biociências	15	13	1	10	0
	Roche	8	8	1	5	1
	Actelion	1	1	0	1	0
	Total		22	2 (9,1%)	16	1 (6,2%)

(continua)

APÊNDICE A (continuação)

Origem (país)	Companhias farmacêuticas	n	Avaliações			
			Prescrire-Lexchin ¹		CMED ¹	
			Avaliados	IT	Avaliados	IT
Brasil (20; 10,3%)	Mantecorp	4	2	0	4	0
	Biolab Sanus	3	1	0	2	0
	Eurofarma	3	1	0	2	0
	Libbs	2	1	0	2	0
	Outras (Aché, Arrow, Biomarin, Cristália, Grifols, Mabra, United Medical, Zodiac)	8	5	1	5	0
	Total		10	1 (10%)	15	0 (0)
Alemanha (15; 7,6%)	Bayer	6	4	0	4	1
	Boehringer Ingelheim	5	4	0	3	0
	Merck	3	2	0	3	0
	Schering do Brasil	1	1	0	1	0
	Total		11	0 (0)	11	1 (9,1%)
Inglaterra (15; 7,6%)	Glaxosmithkline	12	9	0	5	0
	Bracco Imaging	3	0	0	1	0
	Total		9	0 (0)	6	0 (0)
Japão (13; 6,7%)	Takeda	5	4	0	0	0
	Astellas	4	4	0	2	0
	Nycomed	3	2	0	2	0
	Eisai	1	1	0	0	0
	Total		11	0 (0)	4	0 (0)
França (8; 4,1%)	Sanofi-Aventis	5	5	0	3	1
	Servier	2	2	0	2	0
	Pierre Fabre	1	1	0	0	0
	Total		8	0 (0)	5	1 (20%)

(continua)

APÊNDICE A (continuação)

Origem (país)	Companhias farmacêuticas	n	Avaliações			
			Prescrire-Lexchin ¹		CMED ²	
			Avaliados	IT	Avaliados	IT
Inglaterra- Suécia (6; 3,1%)	Astrazeneca	6	6	0	3	1
	Total		6	0 (0)	3	1 (33,3%)
Dinamarca (4; 2,1%)	Novo Nordisk	2	1	0	1	0
	Leo Pharma	1	1	0	0	0
	Lundbeck	1	1	0	0	0
	Total		3	0 (0)	1	0 (0)
França-EUA (4; 2,1%)	Genzyme	4	3	0	3	0
	Total		3	0 (0)	3	0 (0)
Inglaterra- EUA (4; 2,1%)	Shire	4	3	0	4	1
	Total		3	0 (0)	4	1 (25%)
Argentina (3; 1,6%)	Bagó	3	2	0	2	0
	Total		2	0 (0)	2	0 (0)
Bélgica (3; 1,6%)	Meizler UCB Biopharma	3	3	0	0	0
	Total		3	0 (0)	0	0 (0)
Israel (3; 1,6%)	Teva Farmacêutica	3	1	0	1	0
	Total		1	0 (0)	1	0 (0)
Suíça-EUA (3; 1,6%)	Biogen	3	3	0	1	0
	Total		3	0 (0)	1	0 (0)
África do Sul (1; 0,5%)	Aspen Pharma	1	1	0	0	0
	Total		1	0 (0)	0	0 (0)

(continua)

APÊNDICE A (conclusão)

Origem (país)	Companhias farmacêuticas	n	Avaliações			
			Prescrire-Lexchin ¹		CMED ²	
			Avaliados	IT	Avaliados	IT
Austrália (1; 0,5%)	CSL Behring	1	1	1	0	0
	Total		1	1 (100%)	0	0 (0)
Índia (1; 0,5%)	Glenmark	1	0	0	1	0
	Total		0	0 (0)	1	0 (0)
Itália (1; 0,5%)	Baldacci	1	0	0	1	0
	Total		0	0 (0)	1	0 (0)
Suécia (1; 0,5%)	Ferring	1	1	0	1	0
	Total		1	0 (0)	1	0 (0)
(194; 100%)	Total geral		147	12	109	9

Fonte: produção do próprio autor.

¹ Lexchin, 2015a.

² Dados das análises da CMED referem-se ao período de 01/01/2006 a 31/12/2011.